

Aus der Klinik für Urologie und Kinderurologie,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Michael Stöckle

**Wer macht eine Dreifachhormontherapie zur Behandlung eines
Prostatakarzinoms?
Eine deutschlandweite Fragebogenstudie**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2013

vorgelegt von: David Michael Schmitt
geb. am: 23.09.1980 in Bruchsal

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
1. Zusammenfassung	8
1.1 Abstract	10
2. Einleitung	12
2.1 Das Prostatakarzinom	12
2.1.1 Epidemiologie und Ätiologie	12
2.2 Diagnostik des Prostatakarzinoms	16
2.2.1 Digitale rektale Untersuchung (DRU)	16
2.2.2 Prostataspezifisches Antigen (PSA)	17
2.2.3 Transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS)	19
2.2.4 Prostatabiopsie	20
2.3 Histologie	20
2.3.1 Grading nach Gleason	20
2.3.2 Grading nach UICC	23
2.3.3 Präkanzeröse epitheliale Veränderungen	24
2.4 Staging	24
2.4.1 TNM-Klassifikation nach UICC 2002	24
2.4.2 T-Staging	26
2.4.3 N-Staging	26
2.4.4 M-Staging	26
2.5 Therapieoptionen	27
2.5.1 Watchful Waiting	27
2.5.2 Active Surveillance	28
2.5.3 Radikale Prostatovesikulektomie	28
2.5.4 Strahlentherapie	30
2.5.5 Lokale Behandlungsmöglichkeiten	32
2.5.6 Hormontherapie	32
2.5.7 Dreifache Hormonblockade (DHB)	39

2.6 Nachsorge	40
2.7 Ziele dieser Arbeit.....	41
3. Patienten und Methoden.....	43
3.1 Patientenkollektiv.....	43
3.2 Datenerhebung, -speicherung und -verarbeitung	43
3.3 Erfasste Daten	47
3.3.1 Allgemeine Patienteninformationen	47
3.3.2 Diagnose des Prostatakarzinoms	50
3.3.3 Vorbehandlung des Prostatakarzinoms	51
3.3.4 DHB-Behandlung, Begleitmedikation.....	51
3.3.5 Therapie nach der DHB	52
3.3.6 Laborwerte.....	53
3.4 Mathematisch-statistische Prüfverfahren.....	54
4. Ergebnisse.....	55
4.1 Patientenverteilung	55
4.1.1 Patientenkollektiv.....	55
4.1.2 Altersverteilung	55
4.1.3 PSA-Werte.....	56
4.1.4 Diagnosesicherung	57
4.1.5 Stanzbiopsien	57
4.1.6 Histologie der Stanzbiopsie	59
4.1.7 TNM-Stadium	62
4.1.8 Testosteronwerte	63
4.2 Ausbreitungsdiagnostik.....	63
4.3 Leistungsfähigkeit und Lebensqualität.....	65
4.3.1 Karnofsky-Index.....	65
4.3.2 IIEF-5-Score	65
4.4 Wege zur Therapie	66
4.5 Begleitende Therapien.....	67
4.6 Nebenwirkungen.....	67
4.7 Medikation	69
4.7.1 Medikation während DHB	69
4.7.2 Therapieende und Erhaltungstherapie.....	70

4.8 Verlaufsbeobachtung.....	71
4.8.1 Weiterer Krankheitsverlauf	71
4.8.2 Erneute Therapie	71
4.8.3 IIEF-5-Score nach der Therapie	72
4.9 Laborwerte.....	74
4.9.1 PSA-Werte.....	74
4.9.1.1 Gleason-Score.....	78
4.9.1.2 Vorherrschendes Gleasonmuster	79
4.9.1.3 T-Stadium	81
4.9.1.4 PSA-Wert bei Diagnose.....	83
4.9.1.5 „Leibowitz-Gruppe“	85
4.9.2 Testosteron-Werte	87
4.9.3 Hämoglobin-Werte.....	87
4.9.4 Alkalische Phosphatase-Werte	87
5. Diskussion	88
5.1. Altersstruktur, Gesundheitszustand	88
5.2. Nebenwirkungen.....	90
5.3. PSA-Verlauf unter DHB und unter 5-a-Reduktasehemmer-Maintenance	93
5.4. Vergleich zur Leibowitz-Publikation	96
5.5. Weg zur DHB.....	98
5.6. Kritik an der vorgelegten Arbeit	100
6. Literatur	101
7. Publikationen - Danksagung.....	115
8. Lebenslauf	116
9. Anhang Fragebögen A bis C	117

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: altersabhängige Inzidenz und Mortalität für das Prostatakarzinom im Saarland (Fallzahlen).....	12
Abbildung 2: Entwicklung der Inzidenz und Mortalität des Prostatakarzinoms im Saarland (altersstandardisierte Rate, Europastandard).....	13
Abbildung 3: Biopsieergebnisse bei erhöhtem Serum-PSA.....	17
Abbildung 4: Verlauf des Gesamt-PSA.....	19
Abbildung 5: Histologisches Grading nach Gleason.....	22
Abbildung 6: Wirkung des Androgenrezeptor-Hormonkomplexes in der Zielzelle (T=Testosteron, DHT=Dihydrotestosteron), aus [54], modifiziert.....	33
Abbildung 7: Ansatzpunkte der Hormontherapie	35
Abbildung 8: Adressdatenbank.....	44
Abbildung 9: Verknüpfungen innerhalb der relationalen Datenbank.....	45
Abbildung 10: Eingabemaske Datenbank.....	46
Abbildung 11: Eingabemaske Datenbank.....	47
Abbildung 12: Alter bei Diagnosestellung	56
Abbildung 13: PSA-Wert bei Diagnosestellung.....	56
Abbildung 14: Diagnosesicherung	57
Abbildung 15: Anzahl der durchgeführten Stanzbiopsien	58
Abbildung 16: Anteil der positiven Stanzbiopsien	58
Abbildung 17: Gleason-Score (Erstmeinung)	60
Abbildung 18: Gleason-Score, Vergleich Erst- und Zweitmeinung	61
Abbildung 19: Änderung des Gleason-Scores bei der Zweitmeinung.....	61
Abbildung 20: Verteilung der cT-Stadien bei Diagnose	62
Abbildung 21: Verteilung der cN- und cM-Stadien bei Diagnose	63
Abbildung 22: Karnofsky-Index bei Diagnose	65
Abbildung 23: IIEF-5-Score bei Diagnose	66
Abbildung 24: Häufigkeiten der Nebenwirkungen unter DHB	68
Abbildung 25: Medikation während DHB	70
Abbildung 26: IIEF-5-Score nach DHB	73
Abbildung 27: Vergleich des IIEF-5-Scores vor und ein Jahr nach DHB	74
Abbildung 28: Zeit bis zum Erreichen des PSA-Nadir	75

Abbildung 29: Zeit bis zu einem biochemischen Rezidiv	76
Abbildung 30: PSA-Verlauf seit DHB-Beginn.....	77
Abbildung 31: Zeit bis Nadir, Gleason-Score Gruppe.....	78
Abbildung 32: Zeit bis Rezidiv, Gleason-Score Gruppe.....	79
Abbildung 33: Zeit bis Nadir, Gleason Muster Gruppe	80
Abbildung 34: Zeit bis Rezidiv, Gleason Muster Gruppe	81
Abbildung 35: Zeit bis Nadir, T-Stadium Gruppe	82
Abbildung 36: Zeit bis Rezidiv, T-Stadium Gruppe	83
Abbildung 37: Zeit bis Nadir, PSA-Wert Gruppe.....	84
Abbildung 38: Zeit bis Rezidiv, PSA-Wert Gruppe.....	84
Abbildung 39: Zeit bis Nadir, "Leibowitz"-Gruppe	86
Abbildung 40: Zeit bis Rezidiv, "Leibowitz"-Gruppe	86

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: PSA und Tumorstadium	18
Tabelle 2: Karzinomfindungsrate in Abhängigkeit vom PSA-Wert	18
Tabelle 3: Histologisches Grading nach Gleason	22
Tabelle 4: 15-Jahresrisiko zu Versterben in Relation zum Gleason-Score	23
Tabelle 5: Histologisches Grading nach UICC.....	23
Tabelle 6: TNM-Klassifikation nach UICC 2002.....	25
Tabelle 7: Erhebung des IIEF-5 Score	49
Tabelle 8: Verteilung der Gleason-Scores	59
Tabelle 9: Verteilung der cT-Stadien bei Diagnose	62
Tabelle 10: Nebenwirkungen der DHB	67
Tabelle 11: Vergleich Leibowitz 2001 - Homburg 2009	96

Abkürzungsverzeichnis

PCA	Prostatakarzinom
PIN	Prostatische intraepitheliale Neoplasie
AAH	atypische adenomatöse Hyperplasie
BPS	Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe e.V.
UICC	Union internationale contre cancer
DHB	dreifache Hormonblockade
CAD	komplette Androgenblockade
HVL	Hypophysenvorderlappen
LHRH	luteinisierendes Hormon Releasing Hormon
LH	luteinisierendes Hormon
FSH	follikelstimulierendes Hormon
DHT	Dihydrotestosteron
PSA	prostataspezifisches Antigen
fPSA	freies PSA
cPSA	komplexiertes PSA
tPSA	totales PSA
DRU	digitale rektale Untersuchung
TRUS	transrektaler Ultraschall
TUR-P	transurethrale Resektion der Prostata
IIEF-5	5 Item International Index Of Erectile Function
ED	Erektile Dysfunktion

1. Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist der häufigste maligne Tumor des Mannes. Bei Patienten mit einem lokal begrenztem Prostatakarzinom und einer Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren gelten als kurativ intendierte Therapieoptionen nach aktuellen Leitlinien die radikale Prostatovesikulektomie oder die Strahlentherapie. Bei sogenannten „Niedrig-Risiko“ Karzinomen kann zudem eine Active Surveillance Strategie angeboten werden. Die alleinige Hormonblockade ist lediglich in der palliativen Behandlung metastasierter Prostatakarzinome oder der Therapie von multimorbiden Patienten etabliert und gilt prinzipiell nicht als kurativ. Der amerikanische Onkologe Robert Leibowitz veröffentlichte 2001 eine Studie mit 111 Patienten und beschrieb erstmals die sogenannte dreifache Hormonblockade (DHB) als Primärtherapie eines lokal begrenzten Prostatakarzinoms.

Obwohl prospektive vergleichende Studien fehlen, ist die DHB als alternative Therapieform für das Prostatakarzinom von Patientenselbsthilfegruppen propagiert und häufig durchgeführt worden.

In Kooperation mit Mitgliedern des Bundesverbandes Prostatakrebs Selbsthilfe e.V. (BPS) wurde eine retrospektive Fragebogenstudie durchgeführt, die erstmalig Prostatakarzinompatienten im deutschsprachigen Raum, die mit einer DHB behandelt wurden, erfasst und verschiedene klinische, histopathologische und laborchemische Befunde dokumentiert.

Ziel der vorliegenden Arbeit war eine Analyse, welche Patienten mit welchen Tumorstadien sich für die DHB entschieden haben. Desweiteren sollte erarbeitet werden, wie die Patienten zur DHB gekommen sind.

Es wurde untersucht, welche Patienten eine DHB als primäre Therapie des Prostatakarzinoms gewählt hatten, und welche etablierte Therapie diesen Patienten im Hinblick auf die aktuelle S3-Leitlinie zugekommen wäre. Weiter wurden verschiedene Einflussfaktoren auf den Krankheits- und Therapieverlauf untersucht.

Die von uns erhobenen Daten spiegeln ein überdurchschnittlich junges und gesundes Patienten Klientel mit überwiegend lokal begrenzten Prostatakarzinomen wieder, die sich für die Durchführung einer DHB entschieden hatten. Das Alter der untersuchten Patienten lag bei Diagnosestellung mit im Mittel $62,3 \pm 6,3$ Jahren deutlich unter dem mittleren Erkrankungsalter von 70 Jahren. 37,9 % aller Patienten

machten keine Angaben zum T-Stadium bei Diagnose, 29,3 % der Patienten hatten einen T1-Tumor, 24,1 % einen T2- sowie 8,6 % einen T3-Tumor. Der Gleason-Score lag im Durchschnitt bei $6,1 \pm 1,2$ (min. 3, max. 10). 87,6 % der Befragten gaben an, körperlich voll belastbar und beschwerdefrei zu sein. Keine oder lediglich eine milde erektile Dysfunktion gaben 83,1 % der Patienten an, was einem deutlich geringeren Prozentsatz an erektiler Dysfunktion als in der altersgleichen männlichen Bevölkerung entspricht. Unsere Patienten wären nach Leitlinie mit kurativem Ansatz mittels radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie behandelt worden, ein nerverhaltendes Operationsverfahren wäre nach den EAU-Guidelines für 52 Patienten (44,8 %) nicht in Betracht gekommen. 25 Patienten (21,5 %) hätte auch eine Active Surveillance empfohlen werden können.

Die meisten Patienten in unserer Studie kamen über Kontakt zu einer Selbsthilfegruppe zur DHB. Während normalerweise 96-97 % der Patienten die von ihrem Arzt empfohlene Therapie wählen, wurde in unserem Kollektiv nur bei 7,8 % die durchgeführte DHB durch den erstbehandelnden Arzt vorgeschlagen.

Wir konnten in der vorliegenden Arbeit die Ergebnisse von Robert Leibowitz nur zum Teil bestätigen. Zwar zeigte sich eine fast hundertprozentige Ansprechrage, die niedrigen PSA-Werte über einen langen Zeitraum nach Beendigung der DHB sowie die niedrige Rate an erektiler Dysfunktion ließen sich allerdings nicht reproduzieren, wobei wir eine insgesamt heterogenere Patientengruppe über einen etwas längeren Beobachtungszeitraum untersuchten.

1.1 Abstract

Who uses a triple hormone therapy for the treatment of prostate cancer? A Germany-wide questionnaire study.

The carcinoma of the prostate is the most common malignant tumor in males. According to current guidelines, patients presenting with localized prostate cancer and a life expectancy of at least 10 years are treated with curative intent using either radiation therapy or radical prostatectomy. Active surveillance is an option in so-called low-risk carcinomas. Primary hormone therapy is not used as a curative therapy, but only in palliative treatment of metastasized carcinomas or in treatment of multimorbid patients. In 2001, american oncologist Robert Leibowitz published a study of 111 patients treated with so-called triple hormone blockade as primary therapy for localized carcinomas of the prostate.

Even though there are no prospective comparative studies, triple hormon blockade has been put forward as alternative form of therapy for localized carcinomas of the prostate by patient support groups and self-help groups.

In cooperation with members of the Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe e.V. (BPS), we conducted a retrospective study using specially designed questionnaires to evaluate which patients living in german-speaking areas underwent a triple hormone blockade. We also recorded clinical and laboratory data as well as histopathological findings.

The aim of this study was to analyse which patients used a triple hormone blockade and to record the tumor state with which they presented, as well as which form of therapy current guidelines would have suggested. We also studied how patients made their decision to choose this therapy. Further, we assessed factors influencing the course of the disease and of the therapy.

Our data represents an uncommonly young and healthy patient pool with mostly localized prostate cancer who chose a triple hormone blockade as primary treatment. Mean age of the patients was 62.3 ± 6.3 years, which is well below the mean age of patients presenting with prostate cancer (70 years). Mean Gleason-Score was 6.1 ± 1.2 . 37.9 % of our patients gave no information concerning their clinical T-stage, 29.3 % had clinical stage T1, 24.1 % T2 and 8.6 % T3.

87.6 % of our patients were in excellent general condition and free of any symptoms. No or only mild erectile dysfunction was present in 83.1 % of our patients, which is also well above the average of same aged males in general.

According to current EAU-guidelines, these patients would have been treated with curative intent using either radical prostatectomy or radiotherapy. For 52 Patients (44.8 %), a nerve-sparing procedure would not have been an option. Active Surveillance would have been possible in 25 patients (21.5 %).

Most patients in our trial chose triple hormone blockade after consulting self-help or patient support groups. Commonly, 96-97 % of patients choose the form of therapy suggested by their physician. In our case only 7.8 % of patients who underwent a triple hormone blockade followed this course of action because their primary physician suggested it.

We could only partly recreate Robert Leibowitz's results in this study. Although the therapy worked in almost 100 % of our patients, we could not confirm low PSA-levels for intervals as long as Leibowitz as well as the low rate of erectile dysfunction.

Our study population represented a more heterogeneous group and our median follow up time was slightly longer.

2. Einleitung

2.1 Das Prostatakarzinom

2.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

In Deutschland werden zurzeit über 63000 Prostatakarzinome pro Jahr neu diagnostiziert, dies entspricht 25,7 % aller malignen Tumore beim Mann; das Prostatakarzinom ist damit der häufigste maligne Tumor des Mannes.

Bei den zum Tode führenden Krebserkrankungen steht das Prostatakarzinom mit 10,5 % nach den malignen Lungen- und Dickdarmtumoren an dritter Stelle. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 70 Jahren, Prostatakarzinome werden kaum vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert [1].

Die altersabhängige Inzidenz und Mortalität für das Prostatakarzinom im Saarland ist in Abbildung 1 dargestellt (Saarländisches Krebsregister, Fallzahlen).

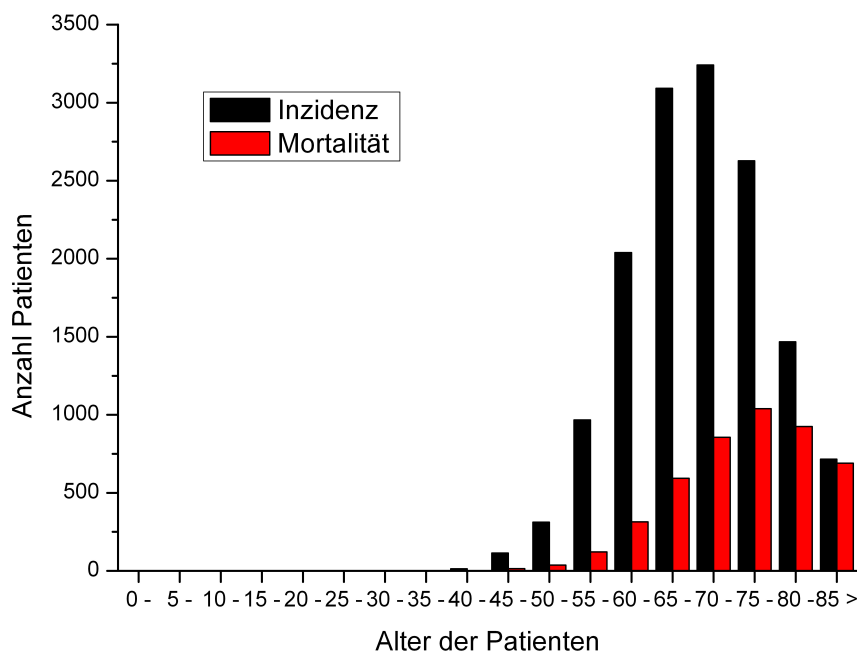


Abbildung 1: altersabhängige Inzidenz und Mortalität für das Prostatakarzinom im Saarland (Fallzahlen)

Die Entwicklung der Inzidenz und Mortalität im Saarland ist in Abbildung 2 dargestellt (1970-2007, altersstandardisierte Rate, Europastandard).

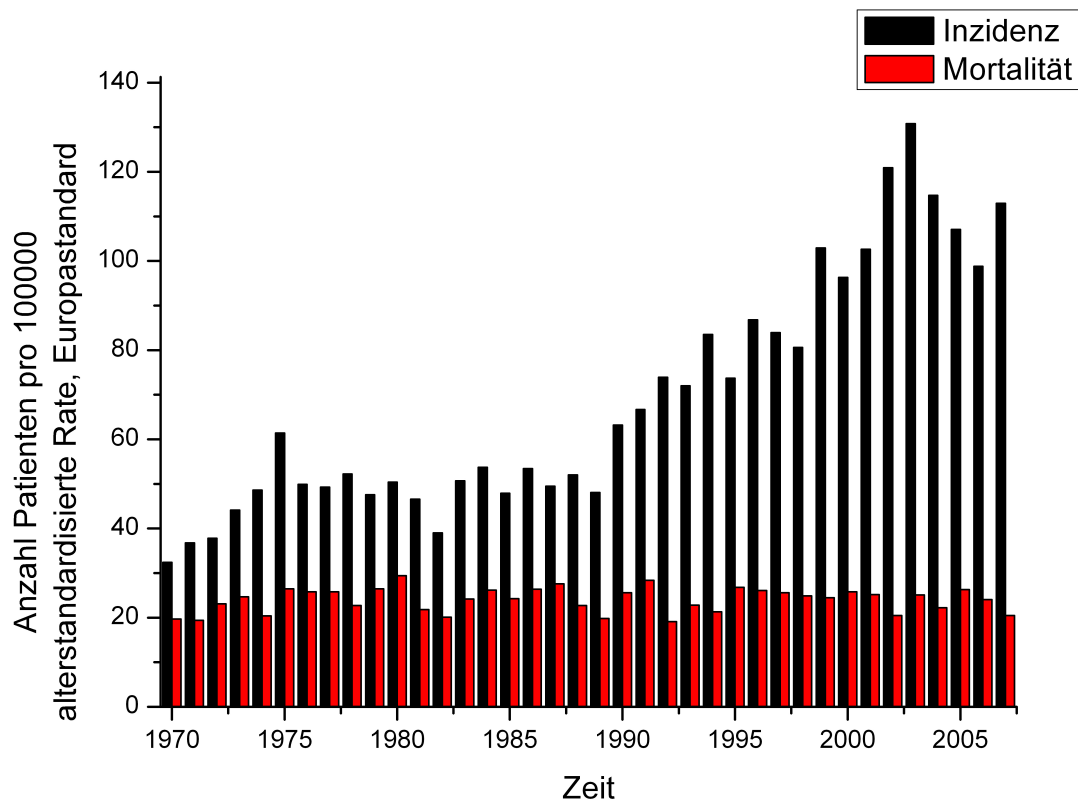


Abbildung 2: Entwicklung der Inzidenz und Mortalität des Prostatakarzinoms im Saarland (altersstandardisierte Rate, Europastandard)

Als Gründe für den stetigen Anstieg der Neuerkrankungsrate des Prostatakarzinoms seit Mitte der 80er Jahre wird zum einen die steigende Lebenserwartung in den westlichen Industrienationen und das damit verbundene Risiko, am Prostatakarzinom zu erkranken, aber vor allem die vermehrte zum Einsatz kommende Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) zur Früherkennung des Prostatakarzinoms angenommen. Der erste kommerzielle PSA Test wurde 1986 auf den Markt gebracht.

Die Mortalität ist über die letzten 35 Jahre relativ konstant geblieben. In den letzten Jahren zeigt sich ein geringgradiger Rückgang.

Anhand von Autopsieserien wurde gezeigt, dass das Risiko für einen Mann im Laufe seines Lebens ein Karzinom der Prostata zu entwickeln zwischen 40 % und 70 %

beträgt. Das kumulative Risiko im Laufe seines Lebens ein Prostatakarzinom diagnostiziert zu bekommen, beträgt für den Mann fast 25 %. Das Lebenszeitrisko an einem Prostatakarzinom zu versterben beträgt allerdings nur knapp 3 % (SEER Datenbank) [19, 127].

Diese Zahlen machen die Besonderheiten dieses Malignoms deutlich. Es handelt sich um einen Tumor des älteren Mannes. Die Erkrankungswahrscheinlichkeit ist hoch und nimmt mit steigendem Alter stetig zu, die tumorbedingte Sterblichkeit ist jedoch relativ gering.

Um die unterschiedliche klinische Bedeutung des Prostatakarzinoms zu beschreiben, wurden von Helpap [52] und Mostofi [86] nachfolgende Begriffsdefinitionen empfohlen:

Das „**manifeste Prostatakarzinom**“ wird auf Grund klinischer Symptome, klinischer Untersuchungen wie der digitalen rektalen Untersuchung (DRU), des transrektalen Ultraschalls (TRUS) oder der Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) vermutet und kann histologisch durch Biopsie bestätigt werden.

Das „**latente Prostatakarzinom**“ führt zu Lebzeiten des Patienten zu keiner Symptomatik und wird erst im Rahmen einer Autopsie diagnostiziert.

Das „**okkulte Prostatakarzinom**“ wird durch Auftreten von Metastasen diagnostiziert, ohne dass zu diesem Zeitpunkt ein auffälliger klinischer Befund bzw. Symptomatik bezüglich der Prostata selbst nachweisbar ist.

Das „**inzidentelle Prostatakarzinom**“ wird bei der histologischen Aufarbeitung von zum Beispiel während der operativen Therapie der gutartigen Prostatavergrößerung (TUR-P oder Prostataadenektomie) gewonnenem Prostatagewebe diagnostiziert, ohne dass zum Zeitpunkt der Operation der Verdacht auf ein Prostatakarzinom bestand [86].

Die zur Entstehung eines Prostatakarzinoms führenden Ursachen sind bisher nicht eindeutig geklärt. Einen Einfluss auf die Erkrankungswahrscheinlichkeit hat allerdings sicher eine genetische Prädisposition. So verdoppelt sich das Erkrankungsrisiko,

wenn ein Verwandter ersten Grades erkrankt ist. Sind zwei oder mehr Verwandte ersten Grades betroffen, so erhöht sich das Risiko 5- bis 11-fach [123].

Die Häufigkeit der bei Autopsien entdeckten Prostatakarzinome ist weltweit etwa gleich [19], wohingegen die Inzidenz des (symptomatischen) Prostatakarzinoms eine deutliche geographische Ungleichheit aufweist. So ist sie in den Vereinigten Staaten von Amerika und Nordeuropa deutlich höher als in Südostasien [98].

Interessanterweise zeigen in die USA migrierte Asiaten eine Zunahme der Prostatakarzinominzidenz, in den nachfolgenden Generationen der Migranten ist die Inzidenz auf dem Niveau der Amerikaner [144]. Dies wird als Hinweis auf den Einfluss von Umwelt- und Ernährungsfaktoren gesehen [88, 136].

Die Inzidenz des Prostatakarzinoms ist in der schwarzen Bevölkerung der USA um ein vielfaches höher als in der weißen Bevölkerung [56]. Angenommen wird hier neben einem genetischen Zusammenhang auch eine Korrelation mit dem sozialen Status und dem Bildungsstand der Patienten.

Ebenso auffallend ist ein Nord-Süd-Gefälle der Inzidenz in den USA und Europa, hier wurde zuletzt ein Zusammenhang mit Vitamin D diskutiert. Neuere Arbeiten scheinen dies allerdings zu widerlegen [4].

Als weitere Faktoren werden in der Literatur Übergewicht, Bewegungsmangel, fett- und kalorienreiche Nahrung sowie Rauchen vermutet [30, 66, 83].

Ein hormoneller Einfluss auf die Entstehung des Prostatakarzinoms ist unbestritten. Ohne normale Serum-Testosteronwerte (z.B. bei vor der Pubertät kastrierten Männern) entwickelt sich kein Prostatakarzinom.

Welchen Einfluss die androgene Stimulation auf die Entstehung eines Karzinoms hat, lässt sich nicht mit Sicherheit belegen, am wahrscheinlichsten ist jedoch eine kofaktorielle Beteiligung [79].

2.2 Diagnostik des Prostatakarzinoms

Die zielgerichtete Diagnostik des Prostatakarzinoms wird im Allgemeinen entweder beim symptomatischen Patienten durchgeführt oder auf Grund verdächtiger Ergebnisse bei Früherkennungsuntersuchungen eingeleitet.

Generell ist das Prostatakarzinom in frühen, lokal begrenzten Stadien symptomlos. Erst ein lokal fortschreitendes Karzinom kann zu Beschwerden durch verdrängendes bzw. infiltrierendes Tumorwachstum führen. Hierzu zählen Beschwerden im Sinne der subvesikalen Obstruktion, Hämaturie, Defäkationsbeschwerden oder Obstruktionen des oberen Harntraktes aufgrund Infiltration der Ureteren und periprostatistischen Strukturen. Oftmals sind Erstsymptome die Beschwerden durch ossäre Fernmetastasen.

Die historische Entwicklung zeigt, dass es sich bei symptomatischen Karzinomen in der Mehrzahl der Fälle um lokal fortgeschrittene und metastasierte, letztlich inkurable Erkrankungen handelt.

2.2.1 Digitale rektale Untersuchung (DRU)

Die digitale rektale Untersuchung (DRU) ist in Deutschland ein fester Bestandteil der urologischen Vorsorgeuntersuchung.

Beurteilt werden bei der DRU beispielsweise der Analkanal (Sphinktertonus, Schleimhautverletzungen, Tumore), das Rektum (Blutung, Tumore) sowie die Prostata (Größe, Form, Abgrenzbarkeit, Druckschmerz, Konsistenz, Tumore, Verhärtungen, Fluktuation etc.) und die Samenblasen (Größe, Druckschmerz, Konsistenz).

Die Sensitivität erreicht bei erfahrenen Untersuchern bis zu 70 %. Allerdings handelt es sich bei ca. 60 % der nur mittels DRU diagnostizierten Prostatakarzinome bereits um fortgeschrittene Stadien, die einer kurativen Therapie nicht mehr zugänglich sind, weshalb die DRU als alleinige Untersuchung für eine Früherkennung insuffizient erscheint.

Es ist jedoch anzumerken, dass durch die DRU in 10 - 15 % der Fälle ein Karzinom auch ohne Vorliegen eines pathologischen PSA-Wertes gefunden wird, weshalb die DRU ein wichtiger Bestandteil der Früherkennung ist [21, 117].

Obwohl nicht jeder auffällige Tastbefund einem Karzinom entspricht, sollte daher bei bestehendem Verdacht auch unabhängig vom PSA-Wert eine Biopsie durchgeführt werden (siehe 2.2.4).

2.2.2 Prostataspezifisches Antigen (PSA)

Die Möglichkeit das prostataspezifische Antigen im Serum zu bestimmen hat die Diagnose des Prostatakarzinoms revolutioniert [96].

PSA, ein Glykoprotein aus der Kallikreinfamilie, wird fast ausschließlich vom Drüsenepithel der Prostata gebildet und ist damit praktisch organspezifisch. Da es auch von gesunden Zellen gebildet wird, ist es allerdings nicht krebsspezifisch. Es ist auch bei benigner Prostatahyperplasie, Prostatitis, nach sexueller Aktivität oder nach anderen lokalen -auch iatrogenen- Manipulationen im Serum erhöht. Diese Problematik ist in Abbildung 3 aus [18] dargestellt.

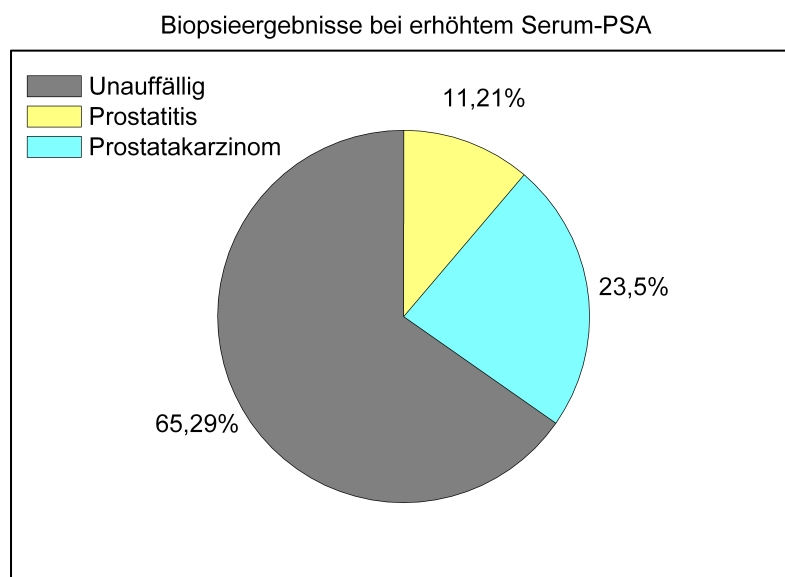


Abbildung 3: Biopsieergebnisse bei erhöhtem Serum-PSA

Die Aminosäuresequenz des PSA wurde bereits Mitte der 60er Jahre entdeckt [73]. Im Prostatagewebe wurde das prostataspezifische Antigen erstmals 1979 von Wang et. al isoliert [135].

Die physiologische Aufgabe des PSA liegt in der Verflüssigung des Ejakulates, seine Expression wird androgen reguliert [53].

PSA liegt sowohl frei im Serum (fPSA) als auch -komplexiert an Chymotrypsin und Makroglobulin- als gebundene Form (komplexiertes PSA, cPSA) vor, beide zusammen werden als sogenanntes Gesamt-PSA (totales PSA oder tPSA) bezeichnet.

Die Bedeutung als Tumormarker ergibt sich aus der Tatsache, dass die PSA-Expression des Karzinomgewebes etwa 10-mal höher ist als beim Adenom [63, 72].

Über Jahre wurden Werte bis 4 ng/ml als normwertig gesehen. Der Bereich 4-10 ng/ml repräsentierte den sog. Grau-Bereich, in dem das Vorliegen eines Prostatakarzinoms möglich ist, bei PSA Werten >10 ng/ml ist das Vorliegen eines Prostatakarzinoms wahrscheinlich. Die Abhängigkeit zwischen PSA-Wert und Diagnose eines Prostatakarzinoms ist hier in tabellarischer Form aus [18] übernommen dargestellt (Tabelle 2).

PSA und Tumorstadium	
PSA [ng/ml]	Anteil ≤ pT2 [%]
2,5-4,0	78-83
4,1-6,0	74-81
6,1-8,0	71-78
8,1-10,0	67-75
> 10,0	49-57

Tabelle 1: PSA und Tumorstadium

Karzinomfindungsrate in Abhängigkeit des PSA-Wertes	
PSA [ng/ml]	Karzinomfindungsrate [%]
< 0,5	6,6
0,6 -1,0	10,1
1,1-2,0	17
2,1-3,0	23,9
3,1-4,0	26,9
4,0-9,9	27,9
> 10,0	57,6

Tabelle 2: Karzinomfindungsrate in Abhängigkeit vom PSA-Wert

Der positive prädiktive Wert liegt bei PSA-Werten zwischen 4 ng/ml und 10 ng/ml bei 25–35 %, bei Werten über 10 ng/ml bei 50–80 % [67].

Bei PSA-Werten über 10 ng/ml wird nur noch ein Drittel bis die Hälfte der Tumoren in einem organbegrenzten Stadium diagnostiziert (Tabelle 1).

Aufgrund der eingeschränkten Aussagekraft des Gesamt-PSA-Wertes, versucht man die Aussagekraft durch Verwendung z.B. des Quotienten zwischen freiem PSA und Gesamt-PSA zu verbessern. Hierbei wird ein Quotient $fPSA/tPSA < 0,2$ als karzinomverdächtig gesehen [21, 91]. Des Weiteren beurteilt man den PSA Verlauf über die Zeit durch Berechnung der PSA-Anstiegsrate (PSA velocity) oder PSA Verdoppelungszeit, die bei einem Karzinom durch einen kontinuierlichen und stärkeren PSA-Anstieg als beim Adenom höher ist. Anstiegsraten über 0,75 ng/ml pro Jahr gelten als karzinomverdächtig. Bei nur grenzwertig erhöhten PSA-Werten kann diese eine wertvolle Entscheidungshilfe sein [126].

Der zeitliche Verlauf des Gesamt-PSA-Wertes bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zu Patienten mit benigner Hyperplasie ist in Abbildung 4 dargestellt [18].

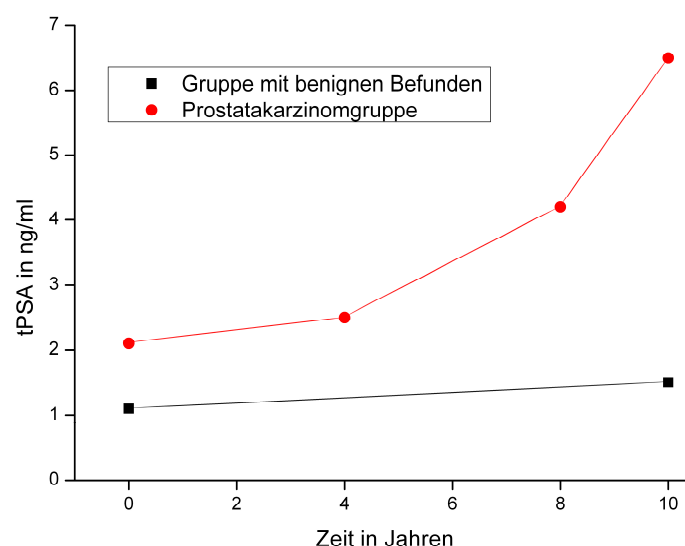


Abbildung 4: Verlauf des Gesamt-PSA

2.2.3 Transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS)

Die transrektale Ultraschalluntersuchung der Prostata (TRUS) ist der digitalen rektalen Untersuchung aufgrund der hohen Wahrscheinlichkeit falsch negativer Befunde nicht überlegen, lediglich 60 % aller Tumoren werden mit ihr erfasst [35].

Als typisches Malignitätskriterium gelten sonographisch echoarme Areale, allerdings werden viele Karzinome als echoisodens zum Prostatagewebe beschrieben [34].

Die TRUS sollte allerdings fester Bestandteil der Prostatakarzinomdiagnostik sein, ihr Hauptnutzen liegt in der Möglichkeit zur ultraschallgestützten, systematischen Prostatabiopsie. Im Rahmen der Staginguntersuchungen ist die Beurteilung einer Kapselpenetration sowie Samenblaseninfiltration von Bedeutung, hierfür hat die TRUS aber keine ausreichende Genauigkeit um als Standard zu gelten [104].

2.2.4 Prostatabiopsie

Die transrektale, ultraschallgesteuerte Prostatabiopsie ist inzwischen der Standard zur Diagnose eines Prostatakarzinoms. Unter Antibiotikaprophylaxe und gegebenenfalls lokaler Anästhesie können so mehrere Gewebeproben mit geringem Komplikationsrisiko entnommen werden [9, 25].

Die optimale Anzahl an zu entnehmenden Gewebeproben ist nicht bekannt. Am sinnvollsten erscheint momentan die Entnahme von 10-12 systematischen Biopsaten aus der peripheren Zone, in der am häufigsten Prostatakarzinome lokalisiert sind [10, 38, 120].

2.3 Histologie

Das mit Abstand häufigste Prostatakarzinom ist mit 95 % das Adenokarzinom, das von selteneren Formen wie Plattenepithelkarzinomen oder Übergangsepithelkarzinomen unterschieden wird. Es hat seinen Ausgangspunkt meistens im Epithel der peripheren azinösen Drüsen und terminalen Gänge. Adenokarzinome haben unterschiedliche histologische Wachstumsmuster, die mit dem biologischen Verhalten korrelieren. Zur Beschreibung des Wachstumsmusters werden die im Folgenden erläuterten Malignitätsgrade verwendet.

2.3.1 Grading nach Gleason

Überwiegende Verwendung zur Klassifikation des Adenokarzinoms der Prostata findet inzwischen das Grading nach Gleason (erstmalig 1966 veröffentlicht).

Es bewertet den strukturellen Aufbau des Karzinoms und die glanduläre Differenzierung, sowie die Beziehung der Drüsen zum Stroma ohne Berücksichtigung zytologischer Kriterien. Es werden 5 verschiedene histologische Wachstumsmuster unterschieden. Aus der Kombination der beiden vorherrschenden

bzw. aus dem häufigsten und dem zweithäufigstem Muster ergibt sich der sogenannte Gleason-Score. Es entstehen also Scores von 2 (1+1) bis 10 (5+5), wobei 10 dem aggressivsten Tumor entspricht.

Die Beschreibung der Muster nach Gleason ist in Tabelle 3 sowie in Abbildung 5 dargestellt [42].

Nach der „Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma“ der International Society of Urological Pathology (ISUP) sollte bei Stanzbiopsien das Gleasonmuster 1 und die Gleason-Scores 2, 3 und 4 nicht diagnostiziert werden. Das Gleasonmuster 2 sollte man nur bei ausreichend großem Tumorherd diagnostizieren, da nur so die Begrenzung zur Umgebung und den benignen Drüsen hinreichend beurteilbar ist. Der Score entsteht bei Stanzbiopsien aus dem vorherrschenden Gleason Muster und dem ungünstigsten vorgefundenen Muster. Somit ergibt sich in der Praxis als kleinster Gleason-Score bei Stanzbiopsien 3+3=6 [36].

Aufgrund der guten Korrelation zwischen Gleason-Score und Überlebenszeit besitzt dieses Grading eine prognostische Aussagekraft [37, 42].

Muster	Drüsenform	Drüsengröße	Drüsenabstand	Herdgrenze	Stromainvasion
1	einzel, rund	Mittel	dicht gepackt	Scharf	Minimal
2	variabel, rund	Mittel	bis zu 1 Drüsendurchmesser	weniger scharf	Mild
3	einzel, unregelmäßig	Mittel	> 1 Drüsendurchmesser	schwer sichtbar	Mäßig
4	Hypernephroid	Klein	verschmolzen	unscharf	Stark
5	Zentrale Nekrose	Klein	anaplastisch	unscharf	sehr stark

Tabelle 3: Histologisches Grading nach Gleason

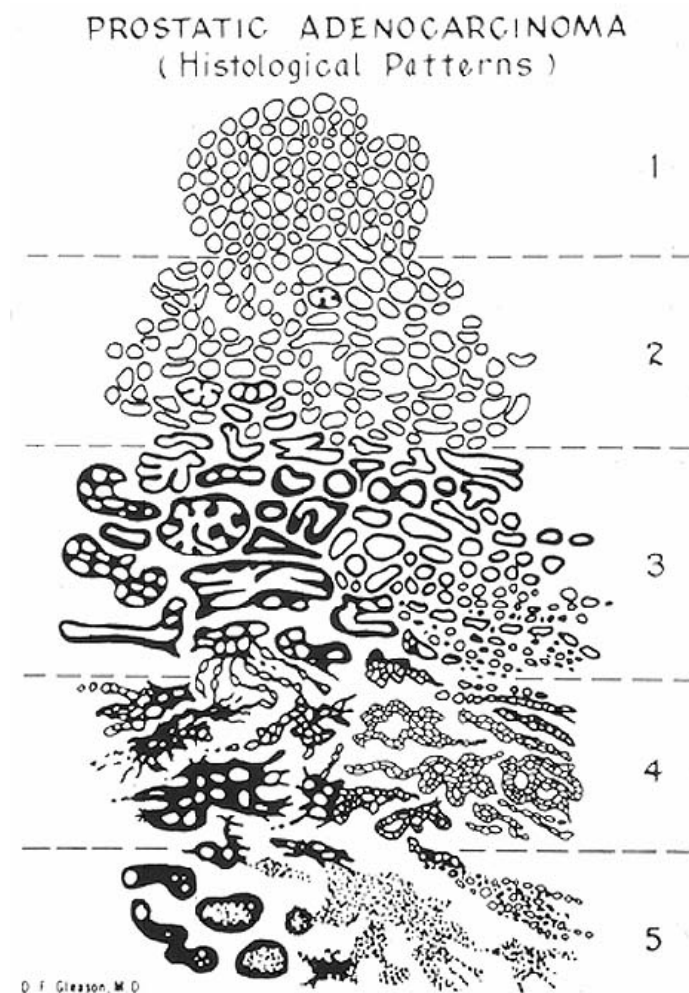


Abbildung 5: Histologisches Grading nach Gleason

Die Bedeutung des Gleason-Scores für die Tumorprogression und damit verbundenem Tod durch das Prostatakarzinom wurde von Albertsen [5, 6] untersucht. Man fand ein sehr hohes Sterberisiko für Tumoren mit Gleason-Score 7-10, mittleres Risiko bei Gleason-Score 6 und niedriges Risiko bei Tumoren mit einem Gleason-Score von 2-5 (Tabelle 4, nach [5, 43]).

Gleason-Score	Risiko am Karzinom zu versterben	Krebsspezifische Mortalität
2-4	4-7 %	8 %
5	6-11 %	14 %
6	18-30 %	44 %
7	42-70 %	76 %
8-10	60-87 %	93 %

Tabelle 4: 15-Jahresrisiko zu Versterben in Relation zum Gleason-Score

2.3.2 Grading nach UICC

Die histopathologische Einteilung des Prostatakarzinoms nach Vorgabe der UICC (Union internationale contre cancer) basiert auf der Beurteilung der histologischen Differenzierung sowie dem Grad der Kernaplasie (Tabelle 5):

GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert (leichte Anaplasie) (Gleason 2-4)
G2	Mässig differenziert (mässige Anaplasie) (Gleason 5-6)
G3-4	Schlecht differenziert/undifferenziert (ausgeprägte Anaplasie) (Gleason 7-10)

Tabelle 5: Histologisches Grading nach UICC

Dieses Gradingssystem entspricht in der wesentlichen Aussage dem histologischen Grading der WHO, welches auf der Veröffentlichung von Mostofi basiert [85].

2.3.3 Präkanzeröse epitheliale Veränderungen

Neben den manifesten Karzinomen existieren auch sogenannte präkanzeröse epitheliale Veränderungen der Prostata. Bei einer internationalen Konsensuskonferenz der American Cancer Society wurden 1989 die „Prostatische intraepitheliale Neoplasie“ (PIN) sowie die „atypische adenomatöse Hyperplasie“ (AAH) als solche definiert [95].

Die PIN entsteht typischerweise in der peripheren Zone der Prostata und ist durch intraaziniäre Zellproliferationen bei intakter Basalmembran und zytologische Atypien der sekretorischen Zellen gekennzeichnet.

Bei der AAH handelt es sich um umschriebene adenomatöse Proliferationen kleinaziniärer und tubulärer Drüsen mit zellulären Atypien, die im Gegensatz zur PIN von der Transitionalzone der Prostata ausgehen. Obwohl ein Übergang zum Prostatakarzinom nicht eindeutig nachgewiesen ist, sollte man die Möglichkeit einer späteren Karzinomentstehung bei der Planung der weiteren Diagnostik berücksichtigen [78, 80, 109].

2.4 Staging

Die patientenorientierte und tumorabhängige Therapieplanung, die stadienabhängige Prognosebeurteilung sowie die Vergleichbarkeit von Patienten untereinander macht eine standardisierte Klassifizierung der Ausbreitung der Tumorerkrankung notwendig.

2.4.1 TNM-Klassifikation nach UICC 2002

Bei der Klassifikation des Prostatakarzinoms kommt überwiegend das TNM-System der UICC zur Anwendung, wobei nur Adenokarzinome in die Klassifikation des Prostatakarzinoms einbezogen werden. Zwar liegt inzwischen eine aktuelle Überarbeitung von 2010 für das TNM-System vor, doch wurde die Klassifizierung der Tumore in der vorliegenden Studie noch mit der Einteilung von 2002 durchgeführt, weshalb diese im Folgenden (Tabelle 6) vorgestellt wird [118]:

T – Primärtumor		N – Regionäre Lymphknoten		M – Fernmetastasen	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	NX	Regionäre LK können nicht beurteilt werden	MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor	N0	Kein Anhalt für regionäre LK	M0	Kein Anhalt für Fernmetastasen
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist	N1	Regionärer Lymphknotenbefall	M1	Fernmetastasen
T1a	Tumor zufälliger histologischer Befund ("incidental carcinoma") in 5% oder weniger des resezierten Gewebes			M1a	Extraregionärer Lymphknotenbefall
T1b	Tumor zufälliger histologischer Befund ("incidental carcinoma") in mehr als 5% des resezierten Gewebes			M1b	Knochenmetastasen
T1c	Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert (z.B. wegen erhöhter PSA)			M1c	andere Manifestation
T2	Tumor begrenzt auf Prostata				
T2a	Tumor infiltriert die Hälfte eines Lappens oder weniger				
T2b	Tumor infiltriert mehr als die Hälfte eines Lappens				
T2c	Tumor infiltriert in beide Lappen				
T3	Tumor breitet sich über die Prostatakapsel hinaus aus				
T3a	Extrakapsuläre Ausbreitung (ein- und / oder beidseitig)				
T3b	Tumor infiltriert Samenblase(n)				
T4	Tumor infiltriert benachbarte Strukturen (Blasenhals, Sphincter externus, Rektum, Levator-Muskulatur, Beckenwand)				

Tabelle 6: TNM-Klassifikation nach UICC 2002

Ein Tumor, der durch Biopsie in einem oder beiden Lappen diagnostiziert wird, aber weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren nachweisbar ist, wird als T1c klassifiziert.

2.4.2 T-Staging

Obwohl sowohl das CT als auch das MRT inzwischen einen hohen technischen Standard erfüllen, sind beide Verfahren nicht aussagekräftig genug, um ihre Verwendung bei der Bestimmung der lokalen Tumorausbreitung als Standard zu empfehlen. Weiterentwicklungen der MRT-Technik (z.B. Verwendung einer endorektalen Spule, MR-Spektroskopie, höhere Teslazahlen) werden dies in Zukunft wahrscheinlich ändern.

Die CT findet vor allem in der Therapieplanung einer perkutanen Strahlentherapie Anwendung [49].

2.4.3 N-Staging

Ein Lymphknotenstaging sollte nur durchgeführt werden, wenn die Erkenntnisse einen Einfluss auf die Therapieentscheidung haben, also speziell bei Patienten mit der Möglichkeit einer kurativ intendierten Therapie. Es kann bei Patienten mit einem PSA < 20 ng/ml, Stadium T2a oder günstiger und einem Gleason-Score < 7 unterbleiben, da diese ein Lymphknotenmetastasen-Risiko unter 10 % haben [93].

Der Goldstandard zur Erhebung des Lymphknotenstatus ist derzeit weiterhin die operative Lymphadenektomie, entweder als offener Eingriff oder laparoskopisch [49].

2.4.4 M-Staging

Da bei 85 % aller Patienten, die an einem Prostatakarzinom versterben, ossäre Metastasen vorliegen [137], ist die Knochenszintigrafie eine sinnvolle Untersuchung im Rahmen der Ausbreitungsdiagnostik.

Die Korrelation zwischen dem PSA-Wert und dem Vorhandensein von ossären Metastasen wurde in mehreren Studien untersucht [23, 65, 69, 89, 140].

Da bei PSA-Werten unter 10 ng/ml praktisch nie ossäre Metastasen vorkommen, kann in diesen Fällen auf eine entsprechende Ausbreitungsdiagnostik verzichtet werden [76].

Es zeigte sich, dass eine Staging-Szintigrafie auch bei PSA-Werten unter 20 ng/ml bei asymptomatischen Patienten mit günstiger Histologie unterbleiben kann. Im Gegensatz dazu sollte bei ungünstiger Histologie unabhängig vom PSA-Wert eine Knochenszintigrafie durchgeführt werden [20, 141].

Sollte klinischer Verdacht auf nicht-ossäre Fernmetastasen bestehen, sind das konventionelle Röntgen des Thorax, die Sonographie sowie CT und MRT sinnvolle ergänzende Untersuchungen [49].

2.5 Therapieoptionen

Die Optionen bei der Behandlung des Prostatakarzinoms erstrecken sich von „Watchful Waiting“ bis hin zur radikalen Operation. Je nach Tumorstadium, Therapieansatz (kurativ vs. palliativ), gesundheitlichem Zustand des Patienten, sowie dessen Bereitschaft zu einer bestimmten Therapie, gibt es eine Fülle von Möglichkeiten mit jeweils eigenen Vor- und Nachteilen; diese werden im Folgenden genauer charakterisiert.

2.5.1 Watchful Waiting

„Watchful Waiting“ beschreibt eine Strategie, bei der eine aktive Therapie unter regelmäßiger Kontrolle der Erkrankung herausgezögert wird bis Symptome auftreten. Hauptsächlich kommt dieses Konzept bei asymptomatischen Patienten mit bereits geringer Lebenserwartung in Frage. Die Therapie ist dann in der Regel nur palliativer Natur, da wie unter 2.2 dargestellt Symptome meist erst im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium auftreten.

2.5.2 Active Surveillance

Von der Watchful Waiting Strategie ist die Active Surveillance klar abzugrenzen. Hier wird durch engmaschige Kontrollen mittels PSA und Rebiopsien der Prostata die Tumorerkrankung überwacht und eine Therapie eingeleitet sobald der Tumor Zeichen der Progression zeigt. Die eingeleiteten Therapieverfahren sind in der Regel kurativ intendiert. Mit dieser Strategie soll eine Übertherapie kleiner Karzinome vermieden werden. Dementsprechend kann dieses Verfahren Patienten angeboten werden mit folgenden Befunden [49]:

- PSA-Wert ≤ 10 ng/ml
- Gleason-Score ≤ 6
- Klinisches Tumorstadium T1c und T2a
- Tumor in ≤ 2 Stenzen
- ≤ 50 % Tumor in einer Stanze

2.5.3 Radikale Prostatovesikulektomie

Die Methode der Wahl zur operativen kurativen Therapie des Prostatakarzinoms stellt die radikale Prostatovesikulektomie (auch kurz: Prostatektomie) dar. Sie besteht aus der kompletten Entfernung der Prostata zwischen Urethra und Harnblase, Entfernung der Samenblasen sowie der Ampullen beider Samenleiter. Es besteht weiterhin die Möglichkeit zur simultanen Durchführung einer pelvinen Lymphadenektomie [12].

Es kommen verschiedene Operationstechniken in Frage, entweder ein offener Eingriff über einen retropubischen oder transperinealen Zugang oder eine laparoskopische Operation. In letzter Zeit steigen die Zahlen der laparoskopisch durchgeführten Eingriffe [107].

Eine Weiterentwicklung dieser Technik besteht in der Roboter-assistierten laparoskopischen radikalen Prostatektomie. Die kurzzeitigen Ergebnisse sind mit denen der offenen Operation vergleichbar, onkologische Langzeitergebnisse fehlen allerdings bisher [49].

Die radikale Prostatektomie wurde erstmals zu Beginn des 20. Jahrhunderts von Young über einen perinealen Zugang durchgeführt. 1947 etablierten Memmelaaar und Millin den retropubischen Zugang [82, 143].

Die offene Technik konnte im langen Verlauf ihrer Anwendung ständig modifiziert und verbessert sowie größtenteils standardisiert werden, so dass sich aktuell eine geringe Mortalität und verminderte Komplikationsrate ergibt.

1982 beschrieben Walsh und Donker die Anatomie des dorsalen Venenplexus sowie die neurovaskulären Strukturen. Aus diesen Ergebnissen resultiert eine signifikante Reduktion des intraoperativen Blutverlustes sowie verbesserte postoperative Kontinenz und Potenz [134].

Bei Nutzung eines retropubischen Zugang ergeben sich grundsätzlich zwei Möglichkeiten der Präparation der Prostata: Entweder kommt die deszendierende Vorgehensweise -welche vor allem den Vorteil eines geringeren akuten Blutungsrisikos beinhaltet- zur Anwendung, oder aber die ascendierende Technik, die besonders im Bereich der dorsalen Gefäß-Nervenbündel im Rahmen nervenschonender Operationen Vorteile zu bieten scheint [133].

Diesem Zugang steht die perineale Prostatektomie gegenüber, bei der sich die Vorteile eines gering invasiven Zugangs, sehr guter Präparationsbedingungen im Bereich der Harnröhre, geringer intraoperativer Blutverluste, kurzer Operationsdauer und einer verkürzten stationären Verweildauer ergeben [62, 68]. Eine Begrenzung der Anwendbarkeit dieser Technik liegt allerdings in der Prostatagröße begründet, da bei großen Prostatavolumina aus operationstechnischer und onkologischer Sicht eine exakte Präparation nicht durchführbar ist. Ausserdem ist eine zeitgleiche pelvine Lymphadenektomie nicht sinnvoll möglich, so dass diese entweder separat durchgeführt oder gänzlich auf sie verzichtet wird.

Bei den laparoskopisch sowie extraperitoneal-endoskopisch durchgeführten Operationen liegen die Vorteile in der Möglichkeit einer genaueren Präparation verbunden mit einem deutlich verminderten intraoperativen Blutverlust sowie einer verkürzten stationären Verweildauer. Dem steht allerdings ein hoher technischer Aufwand und zum Teil verlängerte Operationszeit gegenüber. Die Ergebnisse

scheinen bei erfahrenen Operateuren der offenen Prozedur ebenbürtig [45, 107, 130].

Zur Zeit ist die radikale Prostatektomie die einzige Therapie, bei der eine krebsspezifische Überlebenszeitverlängerung gegenüber dem Watchful Waiting für lokal begrenzte Prostatakarzinome nachgewiesen wurde [15]. Durch sehr gute Ergebnisse zahlreicher retrospektiver Studien ist sie als der Goldstandard bei der Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms zu sehen. Alle anderen Konzepte müssen sich an den Langzeitresultaten messen lassen [112].

2.5.4 Strahlentherapie

Perkutane Strahlentherapie:

Eine wichtige Alternative einer kurativ intendierten Therapie zur operativen Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms stellt die perkutane Strahlentherapie dar. In den letzten Jahren hat diese Behandlungsform wieder eine zunehmende Verbreitung gefunden, da sie von Patienten auf Grund der verminderten Invasivität und scheinbar geringen Rate an Komplikationen im Sinne von Inkontinenz und gegebenenfalls auch Impotenz als Primärtherapie gewählt wird [17, 41, 100, 139].

Die Anwendung der perkutanen Strahlentherapie in der Behandlung des Prostatakarzinoms geht auf Arbeiten von Bagshaw [11] zurück.

Bei kurativer Zielsetzung erfolgt die Bestrahlung im Sinne einer 3-dimensional konformalen Radiotherapie (3D-CRT): Die Dosisverteilung ist der Organ- bzw. Tumorkontur möglichst exakt angepasst um das umgebende Gewebe vor Strahlenschäden zu schützen.

Neben der kurativen Zielsetzung ergeben sich Indikationen zum Einsatz der perkutanen Bestrahlung im Rahmen der Therapie des lokal fortgeschrittenen Karzinoms und / oder bei unklarem Lymphknotenstatus, bei der adjuvanten Therapie in Folge von unvollständiger Resektion und bei der Therapie von lokalen Rezidiven nach primärer operativer Therapie [55, 138].

Die Kombination der Bestrahlung mit einer simultanen Androgendeprivation scheint zu einer Verbesserung der Therapieergebnisse bei sogenannten high risk Karzinomen zu führen [49].

Die in letzter Zeit aufkommende intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT), eine Weiterentwicklung der auch bei Standardstrahlentherapie zum Einsatz kommenden 3D-CRT, erlaubt eine Dosissteigerung im Zielgebiet auf bis zu 80 Gy bei weitestgehender Schonung des umgebenden, empfindlichen Gewebes. Eine Studie an 561 Patienten zeigte, dass zwischen 89 % und 67 % aller Patienten nach durchschnittlich 8 Jahren noch am Leben waren. Bei 49 % der vor Therapie potenten Patienten entwickelte sich eine Impotenz [145, 146].

Brachytherapie:

Die transperineale Brachytherapie ist eine sichere und effiziente Methode der Strahlentherapie mit sehr kurzer Hospitalisationsphase.

Es wird zwischen low-dose rate (LDR)- und high-dose rate (HDR)-Brachytherapie unterschieden.

Die LDR basiert auf der Verwendung von niederenergetischen Strahlenquellen die permanent im Körper verbleiben (sogenannte Seeds), die HDR verwendet temporär eingebrachte, hochenergetische Strahlenquellen [24, 142].

Im klinischen Alltag wird die HDR in Kombination mit perkutaner Strahlentherapie angewendet.

Die LDR-Brachytherapie stellt damit für Patienten mit einem Tumorstadium von T1-T2a, einem Gleason-Score < 7, einem PSA < 10 ng/ml sowie einem Prostatavolumen unter 50 ml eine alternative Primärtherapie dar [49].

2.5.5 Lokale Behandlungsmöglichkeiten

Neben den etablierten operativen Verfahren und den radiologischen Behandlungsmöglichkeiten werden auch lokale Therapien des Prostatakarzinoms mittels Kryotherapie (cryosurgical ablation of the Prostate, CSAP) oder durch hochfokussierten, intensiven Ultraschall (high-intensity focused ultrasound, HIFU) angewandt. Beide Prozeduren stellen minimal-invasive Verfahren dar.

Die CSAP induziert den Zelltod durch verschiedene Mechanismen, im Wesentlichen durch Proteindenaturierung auf Grund von Dehydratation, direkte Zellschädigung durch Bildung von Eiskristallen, Störung der Mikrozirkulation und durch direkte Induktion der Apoptose [14, 40, 48, 101].

Die HIFU beruht auf der Gewebeschädigung durch fokussierte Ultraschallwellen, deren Wirkung in einer durch mechanische und thermische Effekte sowie durch Kavitation bedingten Nekrose des Tumors besteht [77].

Allerdings besteht zur Zeit auf Grund fehlender klinischer Studienergebnisse mit einem höheren Evidenzlevel seitens der urologischen Fachgesellschaften nicht die Empfehlung, diese Therapieformen in der Primärtherapie einzusetzen [49].

2.5.6 Hormontherapie

Bereits 1941 haben Huggins und Hodges den Effekt einer chirurgischen Kastration und von Östrogen auf die Progression des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms untersucht und dabei erstmals die Androgenabhängigkeit des Prostatakarzinoms aufgezeigt [59, 60]. Charles Brenton Huggins erhielt 1966 den Nobelpreis für Medizin “for his discoveries concerning hormonal treatment of prostatic cancer” (für seine die hormonelle Therapie des Prostatakarzinoms betreffenden Entdeckungen).

Seit diesen Veröffentlichungen ist die Hormontherapie als Behandlungsstrategie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms etabliert.

Die biologische Grundlage auf der die therapeutischen Effekte beruhen ist die physiologische Abhängigkeit der Prostataepithelzellen auf Androgene als Stimuli für

Wachstum, Funktion und Proliferation. Wenn der Androgenstimulus unterbleibt, führt dies zur Apoptose der Zelle. Testosteron ist zwar für sich nicht kanzerogen, aber es wird als ein essentieller Faktor bei der Entstehung des Prostatakarzinoms angesehen [132].

Der Hauptbildungsort der Androgene sind die Hoden, lediglich 5-10 % werden in den Nebennieren gebildet.

Die Testosteronausschüttung wird mittels Feedback-Mechanismus über den Hypothalamus gesteuert. Hier wird luteinisierendes Hormon Releasing Hormon (LHRH) ausgeschüttet, das den Hypophysenvorderlappen (HVL) zur Ausschüttung von luteinisierendem Hormon (LH) und follikelstimulierendem Hormon (FSH) anregt. LH stimuliert die Leydigzellen der Hoden zur Testosteronsekretion. In den Zellen der Prostata wird Testosteron durch die 5- α -Reduktase in die wirksamere Form Dihydrotestosteron (DHT) umgewandelt [116].

Der höhere Androgenspiegel bewirkt im Sinne eines negativen Feedbacks eine Reduzierung der LHRH-Ausschüttung im Hypothalamus.

Die im Plasma an Eiweiße gebundenen Androgene entfalten ihre Wirkung nach Aufnahme in die Zielzelle über einen intrazellulären Androgenrezeptor. An diesen bindet Testosteron direkt oder nach Umwandlung in das potentere Dihydrotestosteron. Der Androgenrezeptor-Hormonkomplex wirkt im Zellkern an androgenregulierten Genen der DNA und führt so zu spezifischen Zellantworten (Abbildung 6) [54, 115].

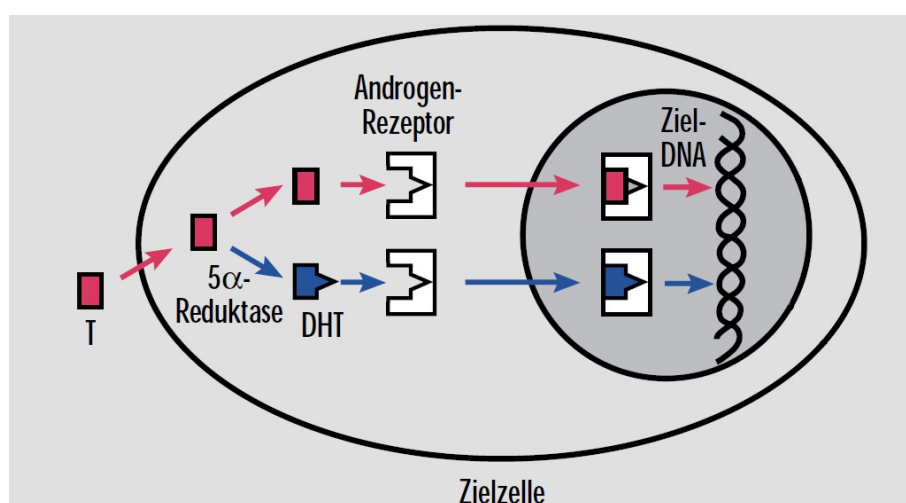


Abbildung 6: Wirkung des Androgenrezeptor-Hormonkomplexes in der Zielzelle (T=Testosteron, DHT=Dihydrotestosteron), aus [54], modifiziert

Es gibt verschiedene Ansätze zur medikamentösen und nicht-medikamentösen Hormontherapie, die im Folgenden näher erläutert werden. Es ist möglich, durch einen Eingriff in das oben beschriebene System eine Testosteronausschüttung im Hoden zu verhindern, die Wirkung der Androgene durch Blockade ihrer Rezeptoren zu unterbinden oder die intraprostatiche Umwandlung in Dihydrotestosteron zu stoppen. Die Konzentration des zirkulierenden Testosterons kann durch verschiedene Methoden gesenkt werden.

In Abbildung 7 sind die physiologischen Zusammenhänge sowie die Angriffspunkte der einzelnen antihormonellen Methoden dargestellt.

Die Nebenwirkungen der Hormontherapie beinhalten Libidoverlust, erektile Dysfunktion, Hitzewallungen, Gynäkomastie, Gewichtszunahme, Muskelabbau, Anämie, Osteoporose sowie kognitive Einbußen.

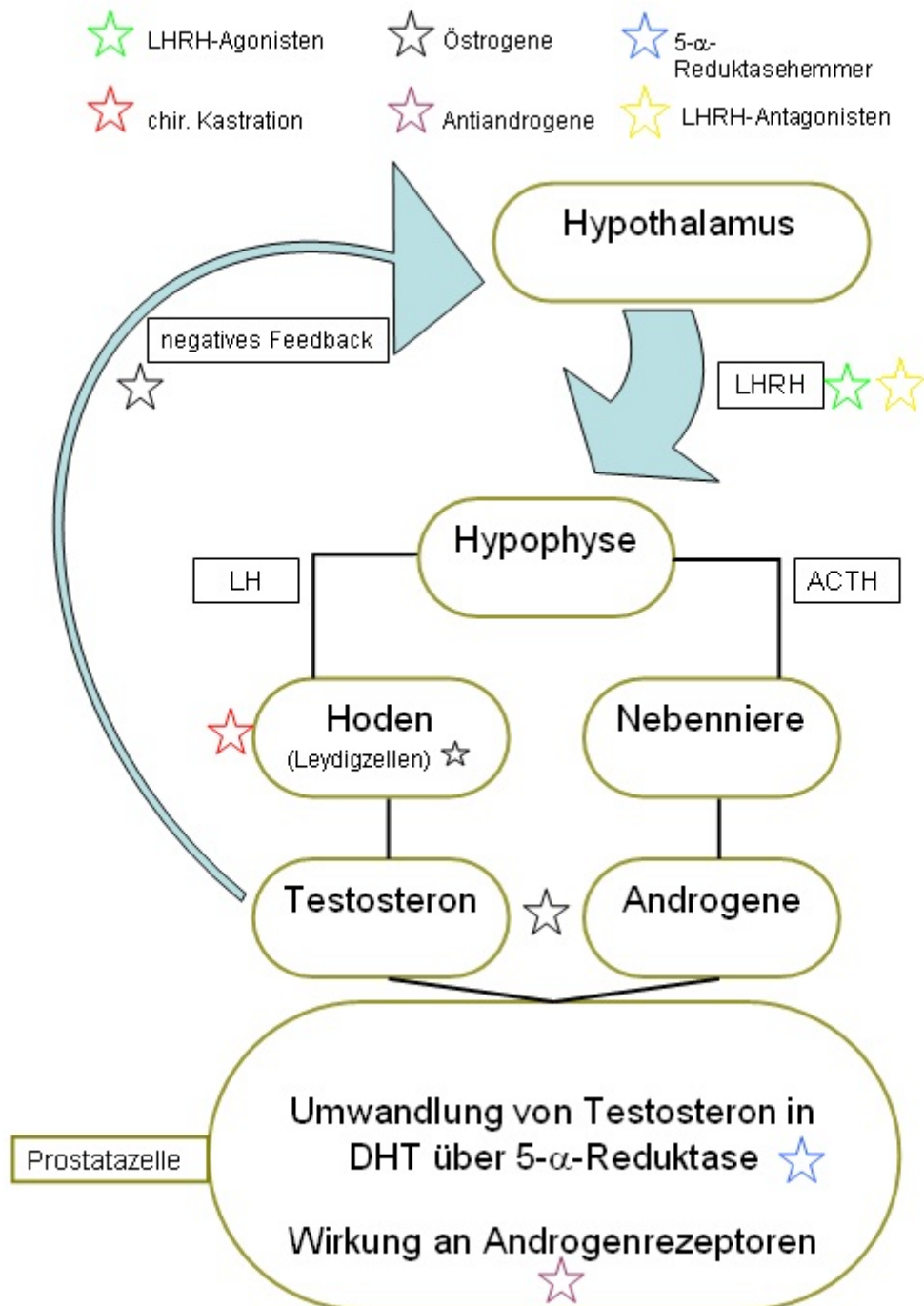


Abbildung 7: Ansatzpunkte der Hormontherapie

Chirurgische Kastration:

Die erste Möglichkeit besteht in der bilateralen Orchiektomie oder der chirurgischen Ausschälung des Hodenparenchyms (subkapsuläre Orchiektomie nach Riba). Durch die Entfernung des Hodenparenchyms sinkt der Testosteronspiegel auf einen sehr niedrigen Wert (es wird immer noch wenig durch die Nebennieren gebildet). Es ist ein leicht und sicher durchführbarer Eingriff, der dauerhaft und unwiederbringlich die körpereigene Testosteronproduktion drastisch senkt [31].

Allerdings rückt die Anwendung dieser Technik, vor allem wegen der psychologischen Auswirkungen einer Kastration, langsam in den Hintergrund, da eine gleichwertige Wirkung auch durch chemische Kastration erreicht werden kann. Hierzu kommen verschiedene Medikamente in Frage.

LHRH-Agonisten:

Es handelt sich um Depotpräparate, die subkutan appliziert werden. Ihre Wirkung basiert auf einem gleichbleibenden, nicht pulsatilen LHRH-Spiegel. Dieser führt primär zu einer Steigerung der LH- und FSH-Ausschüttung im HVL. Nach dem initialen Anstieg der Testosteronkonzentration („flare-up“) [3] kommt es dann allerdings -vermutlich durch LHRH-Rezeptor-Downregulation und fehlende Neubildung von LH und FSH im HVL- zu einem Absinken der Testosteronkonzentration auf Kastrationsniveau innerhalb von zwei bis vier Wochen [110]. Zurzeit sind die LHRH-Agonisten die Therapie der Wahl zur medikamentösen Kastration. Insbesondere bei ausgedehnt metastasierten Patienten muss bei Einleitung einer Therapie mit LHRH-Agonisten für die ersten 1-2 Wochen ein Antiandrogen begleitend eingenommen werden, um den „flare-up“ zu kupieren. Prinzipiell sind die Nebenwirkungen der LHRH-Agonisten der operativen Kastration vergleichbar.

Es werden 1, 3, 6 und 12 Monatsdepots angeboten.

In den letzten Jahren sind jetzt auch LHRH-Antagonisten auf den Markt gekommen, bei denen der „flare-up“ Effekt nicht eintritt und die Testosteron-Suppression sofort nach Applikation beginnt.

LHRH-Antagonisten:

Bei dieser Medikamentengruppe handelt es sich ebenfalls um Depotpräparate, die entweder subkutan oder aber intramuskulär verabreicht werden, jeweils in einem 4-Wochen Rhythmus. Das Nebenwirkungsprofil dieser relativ neuen Substanzen entspricht dem der LHRH-Agonisten. Vorteilhaft ist allerdings der zuverlässige und schnelle Abfall der Testosteronkonzentration auf Kastrationsniveau durch Hemmung der Synthese von LH und FSH. Der bei den LHRH-Agonisten beschriebene „flare-up“ tritt nicht auf.

Antiandrogene:

Eine Möglichkeit, die Wirkung der zirkulierenden Androgene zu verhindern, stellen die sogenannten Antiandrogene dar. Dies sind Substanzen, die kompetitiv Testosteron- und DHT-Rezeptoren blockieren und somit die Androgenwirkung unterbinden [7].

Man unterscheidet zwischen steroidalen (z.B. Cyproteronacetat) und nicht-steroidalen Antiandrogenen (z.B. Flutamid, Bicalutamid). Nicht-steroidale Antiandrogene senken im Gegensatz zu den steroidalen die Testosteronkonzentration nicht und werden daher bei einer Monotherapie bevorzugt eingesetzt, um die Nebenwirkungen einer Testosterondeprivation wie Libidoverlust und erektile Dysfunktion zu umgehen [61]. Gynäkomastie, Brustschmerzen und Hitzewallungen zählen aber auch hier zu den häufigen Nebenwirkungen.

5- α -Reduktasehemmer:

Die Testosteronkonzentration ist auch beim Einsatz von 5- α -Reduktasehemmern wie Finasterid oder Dutasterid normal, sie verhindern die intraprostatistische Umwandlung von Testosteron in DHT und wirken sich dadurch günstig auf das Prostatakarzinom aus. Mehrere Studien haben gezeigt, dass bei vielen Männern die sexuelle Funktion während der alleinigen Therapie mit 5- α -Reduktasehemmern erhalten bleibt [35].

5- α -Reduktasehemmer scheinen einen präventiven Effekt auf die Entstehung von Prostatakarzinomen zu haben [128]. Als alleinige Therapie für das Prostatakarzinom sind sie nicht geeignet.

Östrogene:

Östrogene wirken über ein negatives hypothalamisches Feedback, eine direkte Suppression der Leydigzellen und eine Inaktivierung der zirkulierenden Androgene [90]. An wichtigen Nebenwirkungen sind hier vor allem schwerwiegende kardiovaskuläre Probleme wie Myokardinfarkt, tiefe Venenthrombose, Apoplex und Lungenembolie zu nennen, weshalb diese in der primären Hormontherapie des Prostatakarzinoms derzeit keinen Stellenwert mehr haben.

Als Therapiekonzept anerkannt ist, neben der chirurgischen oder medikamentösen Kastration, auch die Kombination eines LHRH-Agonisten mit einem Antiandrogen. Die Wirkung der durch adrenale Produktion verbliebenen Androgene soll dann durch Blockade der Rezeptoren aufgehoben werden, man spricht von kompletter Androgenblockade (CAD).

Unter kompletter Androgenblockade kommt es bei nahezu allen Patienten im Mittel nach 24 Monaten zu einem vermeintlich testosteronunabhängigen Rezidiv. Vermutlich liegt der Entwicklung dieses kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (castration-resistant prostate cancer, CRPC) eine de novo Androgensynthese in den Tumorzellen zu Grunde [75, 84].

Eine große, randomisierte Multicenterstudie zeigte im Hinblick auf das mediane Überleben und das mediane progressionsfreie Überleben sowie die Lebensqualität keinen signifikanten Unterschied zwischen einer intermittierenden Hormonblockade und einer kontinuierlich durchgeführten Hormonblockade. In der intermittierend behandelten Gruppe gab es allerdings signifikant weniger therapiebedingte Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen und Hitzewallungen [87].

Wann eine Hormontherapie in Hinsicht auf eine Verbesserung der Lebensqualität und der Überlebenszeit begonnen werden sollte, ist nach wie vor Diskussionsgegenstand.

In jüngster Zeit erlebt die Hormonblockade allerdings eine Ausweitung des Anwendungsgebietes hin zu jungen Patienten mit frühen Stadien der Erkrankung oder Rezidiven nach Primärtherapie. Sie wird hier überwiegend als Teil eines multimodalen Behandlungskonzepts angewendet [81]. Während belegt ist, dass die

Hormontherapie Symptome des fortgeschrittenen Karzinoms lindert, fehlt bisher ein Nachweis für eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit.

Da sich etablierte Hormontherapiekonzepte und Studien hierzu lediglich auf lokal fortgeschrittene oder metastasierte Karzinome beziehen, hat die Hormontherapie als Primärtherapie bei potentiell kurablen Tumoren in den aktuellen Empfehlungen der europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften keinen Stellenwert [49, 129].

2.5.7 Dreifache Hormonblockade (DHB)

Im Jahr 2001 hat der amerikanische Onkologe Dr. Robert Leibowitz eine Studie über 111 Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom veröffentlicht, die eine sogenannte dreifache Hormonblockade (DHB) durchgeführt haben [71]. Die DHB besteht aus der Gabe eines LHRH-Agonisten, eines Antiandrogens sowie eines 5- α -Reduktasehemmers über 13 Monate, im Anschluss findet eine lebenslange Erhaltungstherapie mit einem 5- α -Reduktasehemmer statt. Patienten mit dieser Medikamentenkombination zeigten in zwei Studien [124, 125] eine signifikant kürzere mediane Zeit bis zum Erreichen eines nicht detektierbaren PSA-Wertes und eine signifikant längere mediane Zeit bis zu einem biochemischen Rezidiv (definiert als PSA-Anstieg über 2,5 ng/ml) als herkömmliche Hormontherapien. Diese Daten deuten laut Leibowitz darauf hin, dass die DHB eine hoch effektive Behandlungsalternative zu etablierten Therapien des lokal begrenzten Prostatakarzinoms darstellt.

Obwohl zu diesem Thema weder weitere Verlaufsbeobachtungen noch vergleichende Studien zwischen diesem Therapieansatz und etablierten Methoden wie radikaler Prostatektomie oder perkutaner Strahlentherapie existieren, gehört die DHB zu einer der häufigsten durchgeführten alternativen Therapien beim Prostatakarzinom.

Dr. Robert Leibowitz ist ein urologisch tätiger Onkologe in eigener Praxis in Los Angeles („Compassionate Oncology Medical Group“), der sich -auch über seine professionelle Internetpräsenz (<http://www.compassionateoncology.org>)- als Pionier auf dem Gebiet der Prostatakrebsbehandlung darstellt. Die DHB wird dabei als Möglichkeit der Heilung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms ohne die möglichen Nebenwirkungen einer radikalen Therapie dargestellt. Nach dem DHB-Zyklus von 13 Monaten sollen keine Nebenwirkungen des Androgenentzugs zurückbleiben, unter

alleiniger 5- α -Reduktasehemmer-Einnahme soll auch die Libido und Potenz erhalten bleiben.

In Veröffentlichungen mit Namen wie „The Demise of the (Fool's) Gold Standard; The Rise of the Platinum and Diamond Standard“ [70] stellt Leibowitz die DHB den etablierten kurativen Therapien gegenüber und bezeichnet sie als die überlegene Therapieform. „Triple Hormone Blockade“ und „Finasteride Maintenance“ sind eingetragene Warenzeichen seiner Praxis. Dr. Leibowitz kann inzwischen einen großen Patientenstamm mit DHB Behandlung überblicken, eine weitere Publikation seiner Daten in einem peer reviewed Journal ist bis dato allerdings nicht erfolgt. Ein auf dem ASCO-Meeting 2011 in Chicago vorgestellter Abstract beschreibt seine weiteren Beobachtungen, nach einem medianen follow-up von 94 Monaten bedurften nur 23,6 % der Patienten einer zusätzlichen Therapie. 31 Patienten erhielten einen weiteren DHB-Zyklus, 21 Patienten erhielten Chemotherapien oder andere Hormontherapien. 17 Patienten unterzogen sich einer Operation [106].

Die Beliebtheit der Behandlung erklärt sich unter anderem durch die Arbeit von Patienten, die in Selbsthilfegruppen aktiv sind, die diese scheinbar nebenwirkungsarme Therapie publik machen.

2.6 Nachsorge

Im Rahmen der Nachsorge empfiehlt sich eine Orientierung am Tumorstadium, der damit verbundenen Krankheitsprognose sowie der durchgeführten Behandlung und insbesondere dem therapeutischen Ziel (kurativ oder palliativ).

Bei potentiell kurativer Therapie besteht das Ziel der Nachsorge in einer möglichst frühzeitigen Erkennung eines Tumorrezidivs, um eventuell einen weiteren kurativen Therapieversuch starten zu können.

Um ein hohes Maß an Sicherheit und Kontinuität der Untersuchungen zu gewährleisten, sollte die Nachsorge nach kurativ intendierter Therapie schematisiert durchgeführt werden. Zeitlich wird empfohlen die Untersuchungen direkt 3, 6 und 12 Monate postoperativ, anschliessend alle 6 Monate, und schließlich nach 3 Jahren jährlich durchzuführen.

Wesentlicher Parameter im Rahmen der onkologischen Verlaufsbeurteilung ist der PSA-Wert, ebenso sollte eine DRU zum Standard der Nachsorgeuntersuchung gehören [49].

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Karzinomen sollte sich die Nachsorge am jeweiligen Patienten -anhand der Prognose, der durchgeführten Therapie und der Krankheitssymptome- orientieren. Im Vordergrund der sich hieraus ergebenden therapeutischen Maßnahmen muss dabei die Erhaltung der Lebensqualität und Vermeidung einer Hospitalisierung stehen [108].

Ein Rezidiv sollte angenommen werden, wenn nach radikaler Prostatektomie der PSA-Wert über 0,2 ng/ml steigt, nach Bestrahlung ist ein Wert von 2 ng/ml über dem tiefsten PSA-Wert nach Therapie (PSA-Nadir) als Tumorrezidiv zu werten (nach ASCO Kriterien, American Society of Clinical Oncology). Palpable Veränderungen der Prostata können ebenfalls auf ein Lokalrezidiv hinweisen.

Eine erneute Durchführung der TRUS mit Prostatabiopsie sollte nur durchgeführt werden, wenn sie das weitere Therapiekonzept beeinflussen würde.

Metastasensuche per CT oder MRT ist bei asymptomatischen Patienten mit PSA-Werten unter 30 ng/ml nicht angezeigt, ebenso ist eine Knochenszintigrafie nur bei Symptomen indiziert [49].

2.7 Ziele dieser Arbeit

Die alleinige Hormonblockade als Therapieform hat zur Zeit nur in der palliativen Behandlung metastasierter Prostatakarzinome oder der Therapie von Patienten, die auf Grund ihrer Komorbiditäten für keine der kurativ-intendierten Verfahren in Frage kommen, einen Stellenwert [49].

Die von dem amerikanischen Onkologen Leibowitz an Hand einer Studie [71] mit 111 Patienten propagierte dreifache Hormonblockade als Primärtherapie eines lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit einem LHRH-Analogen, einem Antiandrogen sowie einem 5- α -Reduktasehemmer, findet in den derzeitigen Empfehlungen der europäischen sowie US-amerikanischen Fachgesellschaften keine Erwähnung [49, 129].

Obwohl es weder weitere wissenschaftliche Publikationen zur DHB neben der Arbeit von Leibowitz selbst gibt, noch irgendwelche prospektiv vergleichenden Studien zwischen der DHB und den Standardtherapien existieren, ist die DHB eine oft durchgeführte alternative Therapieform für das Prostatakarzinom in Deutschland.

In Kooperation mit Mitgliedern des Bundesverbandes Prostatakrebs Selbsthilfe e.V. (BPS) wurde ein Fragebogen erarbeitet, mit dem Informationen von Prostatakarzinompatienten, die eine DHB durchgeführt haben, über Ihre Erkrankung und deren Behandlung gesammelt werden sollen.

Ziel der Arbeit ist:

- die erstmalige Erfassung von Prostatakarzinompatienten im deutschsprachigen Raum, die mit einer DHB behandelt wurden
- die Charakterisierung dieser Patienten hinsichtlich ihres Alters, Allgemeinzustandes (Karnofsky Index), ihrer erektilen Funktion (IIEF5 Score) und Tumorstadiums bei Diagnosestellung
- die Erfassung, wodurch der Patient auf die DHB als Therapieoption aufmerksam geworden ist
- die Beurteilung des PSA Verlaufs nach Therapiebeginn als Maß für das Ansprechen der Therapie
- die Beurteilung der Nebenwirkungen unter der DHB
- die Beurteilung der erektilen Funktion nach Beendigung der DHB

Die eigenen Ergebnisse sollen unter Berücksichtigung der aktuellen wissenschaftlichen Entwicklung und Literatur einer kritischen Bewertung unterzogen werden.

3. Patienten und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Nach Genehmigung unserer Studie durch die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes wurden im Rahmen der als Fragebogenstudie konzipierten Arbeit insgesamt 377 Patienten angeschrieben, deren Kontaktdaten uns in Form einer Mitgliederdatenbank einer Arbeitsgruppe Dreifachhormonblockade des Bundesverbandes Prostatakrebs Selbsthilfe e.V. (BPS) zur Verfügung gestellt wurden. Alle Patienten haben angegeben, eine dreifache Hormonblockade als Therapie eines Prostatakarzinoms durchgeführt zu haben.

3.2 Datenerhebung, -speicherung und -verarbeitung

Grundlage der Datenerfassung waren drei Fragebögen (siehe Anhang, Fragebögen A,B und C). Im ersten Fragebogen (A) wurden Daten zur Diagnose des Prostatakarzinoms vor Therapiebeginn der Dreifachhormonblockade abgefragt, im zweiten Fragebogen (B) wurden Daten zur Behandlung mit der Dreifachhormonblockade erfasst und im dritten Fragebogen (C) wurden Daten nach Beendigung der Dreifachhormonblockade und unter laufender Finasterid-Maintenance untersucht. Die Fragebögen A und B sind so konzipiert, dass der Patient diesen Bogen nur einmalig ausfüllen muss, der Fragebogen C kann im Sinne eines follow-up mehrmalig versandt und ausgefüllt werden.

Des Weiteren wurde mit den Fragebögen eine Einverständniserklärung (siehe Anhang) an die Patienten verschickt, die eine Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie abfragt, und uns die anonymisierte Speicherung und Verarbeitung der Daten gestattet. Die Patienten hatten hier auch die Möglichkeit einer weiteren Kontaktaufnahme durch uns zu widersprechen.

Die Anonymisierung fand über eine Patienten-ID statt, die als Zahl zufällig vergeben wurde. Hierzu wurde die Adressdatenbank vom BPS nach Postleitzahlen der Teilnehmer sortiert und die Patienten-ID bei 1 beginnend aufsteigend zugeteilt; alle nachträglich in die Adressdatenbank (Abbildung 8) aufgenommen Patienten wurden dann automatisch fortlaufend durchnummeriert.

Wurden Fragebögen z.B. wegen falscher Adressen oder Umzug nicht von den angeschriebenen Patienten zurückgesandt oder waren die Patienten zwischenzeitlich verstorben, so wurde auch dieser Umstand in der Adressdatenbank aufgenommen und die Patienten somit vom follow-up ausgeschlossen.

The screenshot shows the FileMaker Pro interface for the 'BPS-Adressdatenbank'. The main window displays a form for entering patient data. The form fields are as follows:

Anrede	Herr
Titel	
Nachname	Mustermann
Vorname	Max
Straße	Kirchbergerstraße
PLZ	66424
Ort	Homburg
Telefon	06841 16-0
Email	info@uniklinikum-saarland.de
Patienten_ID	999
weiterer Kontakt ?	<input type="text"/> <ul style="list-style-type: none"> kein weiterer Kontakt verstorben verzogen doppelt o.ä. Empf. nicht zu ermitteln

On the left sidebar, the 'Blättern' (Browse) section shows the 'Layout: Kamradt' and a 'Datensatz: 453' (Record: 453). Below this, it shows 'Summe: 453' and 'Teilsortiert' (Partially sorted).

Abbildung 8: Adressdatenbank

Die Deckblätter, die persönliche Informationen enthalten, wurden getrennt von den Fragebögen gesammelt. Auf ihnen findet sich neben Name, Geburtsdatum und Patienten-ID auch eine Fragebogen-ID, die bei der Datenerfassung die Zuordnung zu den jeweiligen Patienten-IDs gestattet. Die erhobenen Daten wurden - über die Patienten-ID anonymisiert - in einer eigens dafür angelegten relationalen Datenbank gespeichert, so dass die Krankheitsverläufe von der Tumorerstdiagnose bis zum Endpunkt der Erfassung am 15.09.2007 analysiert werden konnten. Die verschiedenen Beziehungen innerhalb der Datenbank sind in Abbildung 9 beispielhaft dargestellt, meist bestehen Verknüpfungen über die Patienten-ID oder das Datum des jeweiligen Fragebogens.

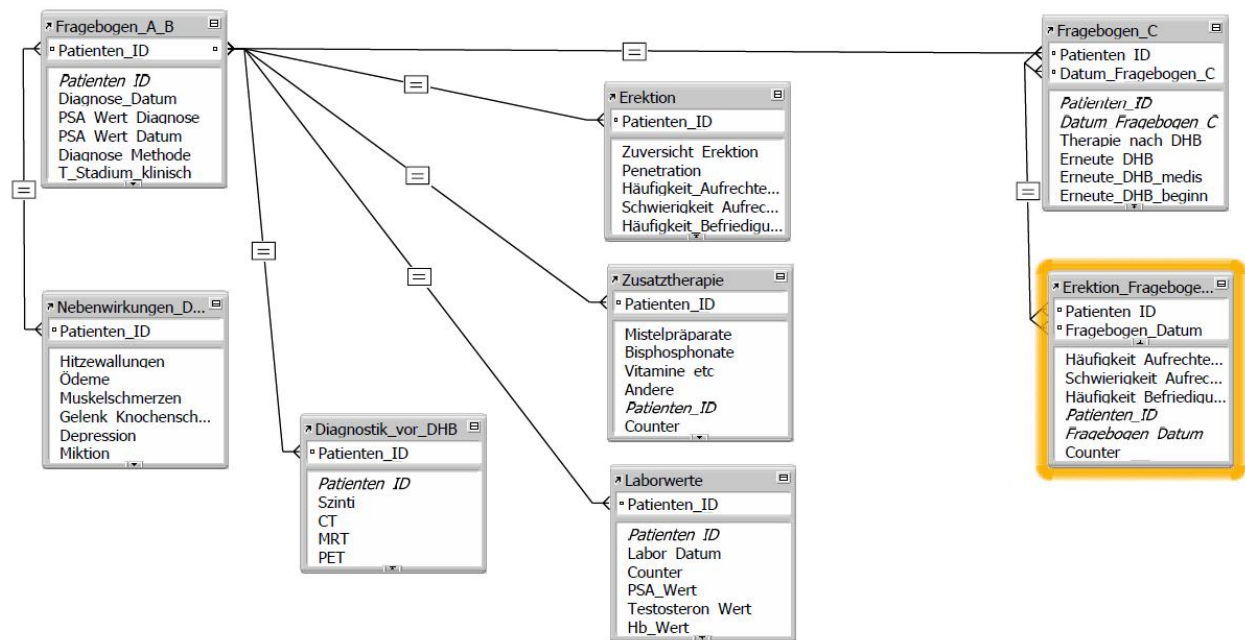


Abbildung 9: Verknüpfungen innerhalb der relationalen Datenbank

Um eine möglichst effiziente Eingabe zu ermöglichen wurden an die Fragebögen angelehnte Eingabemasken programmiert (beispielhaft in Abbildung 10 und Abbildung 11 dargestellt).

FileMaker Pro - [DHB-Studie Datenbank]

Menü: Datei Bearbeiten Ansicht Einfügen Format Datensätze Scripts Fenster Hilfe

Blättern: Layout Eingabe

Fragebogen A **Fragebogen B** **Fragebogen C** **Laborwerte**

Patienten_ID: 367 Alter: 79

Datum der Diagnose: 2001-08-16 Fragebogen Datum: 2007-07-23

PSA Wert bei Diagnose: 5,4 ng/ml vom: 2001-08-13

Diagnose Methode: Durch Stanzbiopsie

THM Stadium nach Klassifikation von: cT1c n.b. n.b. 73

Gleason Score: 3 + 3 = 6 Grading: IIb Alter bei Diagnose (berechnet)

Anzahl Stanzbiopsien: 6

Anzahl Stenzen mit Tumornachweis: 4

Stanzen mit Tumoranteil < 50%: 4

Anteil Gleason 4 und 5:

Tumervolumen:

Histologische Zweitmeinung: ☐ ja ☒ nein

Gleason Score: + = Grading:

Anteil Gleason 4 und 5:

Tumervolumen:

Testosteronwert bei Diagnose: 3,64 ng/ml

Szinti: ☐ nicht durchgeführt ☒ unauffällig ☐ Knochenmetastase(n)

CT: ☐ nicht durchgeführt ☐ unauffällig ☐ Metastasenverdacht

MRT: ☒ nicht durchgeführt ☐ unauffällig ☐ Metastasenverdacht

PET: ☐ nicht durchgeführt ☐ unauffällig ☐ Metastasenverdacht

Andere: ☐ nicht durchgeführt ☐ unauffällig ☐ Metastasenverdacht

100% Blättern

Hilfe erhalten Sie, wenn Sie F1 drücken.

Abbildung 10: Eingabemaske Datenbank

Die Form der relationalen Datenbank wurde gewählt, um sinnvoll die gesamte Datenmenge zu sichern und im Verlauf dieser sowie weiterer geplanter Arbeiten durch Sortiervorgänge und Suchabfragen in eine leicht auszuwertende Form zu bringen.

Bei den abgefragten Daten handelt es sich im Wesentlichen um vordefinierte Antworten, es gab aber auch die Möglichkeit Informationen als Freitext hinzuzufügen. Diese Möglichkeit macht eine standardisierte Auswertung teilweise schwierig, jedoch wollten wir eine möglichst umfassende Datensammlung erstellen und nicht bereits vor der Befragung die Antworten selektieren und eingrenzen.

FileMaker Pro - [DHB-Studie Datenbank]

Menü: Datei Bearbeiten Ansicht Einfügen Format Datensätze Scripts Fenster Hilfe

Toolbar: [Icons for file operations, editing, and navigation]

Blättern (Browse) | **Layout: Eingabe** (Layout: Input)

Fragebogen B

Fragebogen A | **Fragebogen B** | Fragebogen C | Laborwerte

Andere ☐ ja ☒ nein

Nebenwirkungen:

- Hitzewallungen ☐ Keine ☐ Selten ☒ Gelegentlich ☐ Häufig
- Ödeme ☒ Keine ☐ Selten ☐ Gelegentlich ☐ Häufig
- Muskelschmerzen ☒ Keine ☐ Selten ☐ Gelegentlich ☐ Häufig
- Gelenk-/Knochenschmerzen ☒ Keine ☐ Selten ☐ Gelegentlich ☐ Häufig
- Depression ☒ Keine ☐ Selten ☐ Gelegentlich ☐ Häufig
- Miktion ☐ Keine ☒ Selten ☐ Gelegentlich ☐ Häufig
- Aktivitätsverlust ☒ Keine ☐ Selten ☐ Gelegentlich ☐ Häufig
- Anämie ☒ Keine ☐ Selten ☐ Gelegentlich ☐ Häufig
- Libidoverlust ☒ Keine ☐ Selten ☐ Gelegentlich ☐ Häufig
- Impotenz ☒ Keine ☐ Selten ☐ Gelegentlich ☐ Häufig
- Durchfall ☒ Keine ☐ Selten ☐ Gelegentlich ☐ Häufig
- ☐ Keine ☐ Selten ☐ Gelegentlich ☐ Häufig
- ☐ Keine ☐ Selten ☐ Gelegentlich ☐ Häufig

Erhöhung der Leberwerte ☐ ja ☒ nein

Datensatz: 148
Summe: 159
Teilsortiert

Abbildung 11: Eingabemaske Datenbank

3.3 Erfasste Daten

3.3.1 Allgemeine Patienteninformationen

- Patientenalter

Um eine Vergleichsbasis für die Langzeitbeobachtung nach der DHB zu haben wurden folgende Daten erhoben:

- Karnofsky-Index bei Diagnose [64]

Die symptombezogene Aktivitätseinschränkung, Möglichkeit der Selbstversorgung und Selbstbestimmung der Patienten wurde an Hand des Karnofsky-Scores bewertet. Dazu wurden den Patienten folgende Antwortmöglichkeiten vorgegeben, von denen sie eine wählen sollten:

- Körperlich voll belastbar, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung
- Normale Leistungsfähigkeit, Krankheiten vorhanden, aber nur minimale Symptome

- Gering eingeschränkte Leistungsfähigkeit, geringe Symptome durch Krankheiten
- Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, Selbstversorgung möglich
- Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, gelegentlich wird fremde Hilfe benötigt
- Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, krankenpflegerische und häufige ärztliche Betreuung notwendig
- Bettlägerig, spezielle Hilfe wird benötigt
- Schwere Grunderkrankung, Notwendigkeit der Krankenhauspflege

Entsprechend der gegebenen Antworten wurde ein Score zugeteilt.

- IIEF-5-Score bei Diagnose [105]

Der "5 Item International Index of Erectile Function" (IIEF-5-Score) (Tabelle 7) wurde geschaffen, um eine erektile Dysfunktion zu diagnostizieren und ihren Schweregrad zu bewerten.

Anhand von 5 Fragen wird ein Score zwischen 5 und 25 gebildet.

Der Score drückt die Schwere der erektilen Dysfunktion (ED) aus:

5-7	schwere ED
8-11	moderate ED
12-16	milde bis moderate ED
17-21	milde ED
22-25	keine ED

Wie hatten Sie Ihre Zuversicht eingeschätzt, eine Erektion(Penissteife) zu bekommen und zu halten?		sehr niedrig	niedrig	mittelmäßig	hoch	sehr hoch
Wenn Sie bei sexueller Stimulation Erektionen hatten, wie oft waren Ihre Erektionen hart genug für eine Penetration (in die Scheide einzudringen)?	keine sexuelle Aktivität	fast nie oder nie	selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)	manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)	meistens (viel mehr als die Hälfte der Zeit)	fast immer oder immer
Wie oft waren Sie beim Geschlechtsverkehr in der Lage, Ihre Erektion aufrecht zu erhalten, nachdem Sie Ihre Partnerin penetriert hatten (in sie eingedrungen waren)?	ich hatte keinen Geschlechtsverkehr versucht	fast nie oder nie	selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)	manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)	meistens (viel mehr als die Hälfte der Zeit)	fast immer oder immer
Wie schwierig war es beim Geschlechtsverkehr, Ihre Erektion bis zur Vollendung des Geschlechtsverkehrs aufrecht zu erhalten?	ich hatte keinen Geschlechtsverkehr versucht	äußerst schwierig	sehr schwierig	schwierig	ein bisschen schwierig	nicht schwierig
Wenn Sie versuchten, Geschlechtsverkehr zu haben, wie oft war er befriedigend für Sie?	ich hatte keinen Geschlechtsverkehr versucht	fast nie oder nie	selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)	manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)	meistens (viel mehr als die Hälfte der Zeit)	fast immer oder immer

Tabelle 7: Erhebung des IIEF-5 Score

- Wie wurde der Patient auf die DHB aufmerksam?

- Hausarzt / -ärztin
- Urologe
- Bekannte
- Internet
- Selbsthilfegruppe
- sonstige Medien

3.3.2 Diagnose des Prostatakarzinoms

Die erfassten Daten dienen später der Stratifizierung der Patienten in verschiedene Risikogruppen.

- Zeitpunkt der Diagnose
- PSA-Wert bei Diagnose
- Art der Diagnosesicherung (Stanzbiopsie, TUR-P, bei Operation, ohne histologische Sicherung, durch Metastasen)
- Klinisches TNM-Stadium bei Diagnose
 - TNM-Auflage, wo bekannt
- Gleason-Score
- Grading
- Anzahl durchgeführter Stanzbiopsien
- Anzahl Stanzbiopsien mit Tumornachweis
- Anzahl Stanzbiopsien mit < 50 % Tumoranteil
- Anteil Gleason 4 und Gleason 5
- Tumolvolumen / Tumorgehalt
- Falls vorhanden, histologische Zweitmeinung:
 - Gleason-Score
 - Grading
 - Anteil Gleason 4 und Gleason 5
 - Tumolvolumen / Tumorgehalt
- Testosteronwert bei Diagnose
- Ausbreitungsdiagnostik mit Befunden:
 - Knochenszintigraphie
 - Computertomographie
 - Kernspintomographie
 - Positronenemissionstomographie
 - sonstige Untersuchungen

3.3.3 Vorbehandlung des Prostatakarzinoms

- Therapien vor der DHB:
 - operative Verfahren mit:
 - Art der Operation
 - Datum
 - pathologisches TNM-Stadium
 - TNM-Auflage, wo bekannt
 - Residualtumor
 - Gleason-Score
 - Grading
 - nichtoperative Verfahren
 - Art der Therapie (Hormontherapie, perkutane Strahlentherapie, Brachytherapie, sonstige Therapien)
 - Datum
- Falls DHB nicht die Primärtherapie darstellt:
 - Rezidiv nach Primärtherapie in Form von
 - biochemischem Rezidiv
 - Lokalrezidiv
 - Metastasen (mit Lokalisation)

3.3.4 DHB-Behandlung, Begleitmedikation

- Beginn der DHB
- Zusatztherapie während DHB:
 - Mistelpräparate
 - Bisphosphonate
 - Nahrungsergänzung, Vitaminpräparate
 - Sonstige
- Aufgetretene Nebenwirkungen mit Ausprägung:
 - Hitzewallungen
 - Ödeme
 - Muskelschmerzen
 - Gelenk-/Knochenschmerzen

- Depressive Verstimmung
- Probleme beim Wasserlassen
- Aktivitätsverlust
- Blutarmut
- Libidoverlust
- Impotenz
- Durchfall
- Sonstige
- Evtl. Leberwerterhöhung
- Therapieende der DHB
- Bei vorzeitigem Abbruch
 - Datum des Abbruchs
 - Grund des Abbruchs (Nebenwirkungen, Tumorprogress, Sonstige)
- Bei der DHB eingesetzte Medikamente
- Falls eine Erhaltungstherapie durchgeführt wurde:
 - Beginn der Therapie
 - Medikation
 - Evtl. Ende der Therapie

3.3.5 Therapie nach der DHB

Um zu erfassen ob eine -und wenn ja welche- weitere Therapie notwendig war, wurden folgende Daten abgefragt:

- Therapie nach Beendigung der DHB:
 - Erneute DHB
 - Beginn, Ende
 - Medikation
 - Nichtoperative Verfahren
 - Art der Therapie (Chemotherapie, perkutane Strahlentherapie, Brachytherapie, sonstige Therapien)
 - Datum
 - Operative Verfahren
 - Art der Operation
 - Datum

- Pathologisches TNM-Stadium
 - TNM-Auflage, wo bekannt
- Residualtumor
- Gleason-Score

Unabhängig von einer weiteren Therapie wurden Daten zum Effekt der DHB erhoben:

- IIEF-5-Score nach Abschluss der DHB
- Tumorprogress
 - Knochenmetastasen: Diagnosedatum, Lokalisation
 - Lymphknotenmetastasen: Diagnosedatum, Lokalisation
 - Sonstige Metastasen: Diagnosedatum, Lokalisation
 - Miktionsstörungen: Diagnosedatum
 - Nierenstauung durch Harnleitereinengung: Diagnosedatum
 - Sonstige

3.3.6 Laborwerte

- Folgende Laborparameter wurden im gesamten Beobachtungszeitraum abgefragt:

- Gesamt-PSA [ng/ml]

Der PSA-Wert wurde im Verlauf der Therapie und während der Erhaltungstherapie als Indikator für die Effizienz der DHB verfolgt.

- Testosteron [ng/ml]

Die Testosteronwerte vor, während und vor allem nach der DHB -dann unter alleiniger 5- α -Reduktasehemmereinnahme- sollten zur Beurteilung der systemischen Nebenwirkungen Libidoverlust und erektiler Dysfunktion herangezogen werden.

- Hämoglobin [g/dl]

- Alkal. Phosphatase (AP) [U/l]

Da im Rahmen der osteoblastischen Metastasierung des Prostatakarzinoms die AP im Serum ansteigt wurde auch dieser Laborwert von uns regelmäßig abgefragt.

3.4 Mathematisch-statistische Prüfverfahren

Die erhobenen Daten wurden in einer relationalen Datenbank gespeichert, um für die computergestützte statistisch-mathematische Analyse leicht nutzbar zu sein. Die Datenbank wurde mit der Software „Filemaker Pro 8.5 Advanced“ von der Firma Filemaker erstellt und verwaltet. Die Analyse der Daten erfolgte mit der Software „Origin Pro 7.5G“ von der Firma OriginLab Corporation und „SPSS 16“ von SPSS Inc.

Die Schaubilder wurden ebenfalls mit „Origin Pro 7.5G“ bzw. mit „Excel 2003“ von Microsoft Corporation erstellt.

Zur Überprüfung auf Normalverteilung kam der Test nach Shapiro-Wilk zur Anwendung. Je nach Ergebnis wurde dann zum Vergleich der verschiedenen Gruppen entweder ein t-Test oder, bei fehlender Normalverteilung, der Mann-Whitney-U-Test oder der Wilcoxon-Rangsummen-Test angewendet. Als Signifikanzlevel wurde $\alpha=0,05$ festgelegt.

4. Ergebnisse

4.1 Patientenverteilung

4.1.1 Patientenkollektiv

Die in Material und Methoden beschriebenen Anschreiben mit Einverständniserklärungen und Fragebögen (A, B und C) wurden im Mai 2007 an insgesamt 377 Patienten verschickt. Von den 178 Rücksendungen enthielten 158 beantwortete Fragebögen, 9 Patienten waren bereits verstorben, 11 Patienten wünschten nicht teilzunehmen und keinen weiteren Kontakt. Daraus ergibt sich eine Rücklaufquote von 47,2 %.

Von den 158 teilnehmenden Patienten wählten 116 (73,4 %) die DHB als Primärtherapie.

Bei den Patienten mit anderen Primärtherapien wurden 10 radikale Prostatektomien durchgeführt, vier Patienten unterzogen sich einer transurethralen Prostataresektion, fünf Patienten einer Radiatio -darunter zwei mit adjuvanter Hormontherapie- und 22 Patienten wählten eine (nicht-DHB) Hormontherapie. Weiter wurde zwei Mal mit lokaler Hyperthermie und zwei Mal mittels PC SPES behandelt.

Das Kollektiv der Patienten mit der DHB als Primärtherapie wird im weiteren Verlauf dieser Arbeit näher betrachtet.

4.1.2 Altersverteilung

Das Alter der Patienten bei Diagnosestellung belief sich im Mittel auf $62,3 \pm 6,3$ Jahre (einfache Standardabweichung, so auch im Folgenden. Min. 42, max. 77) (Abbildung 12).

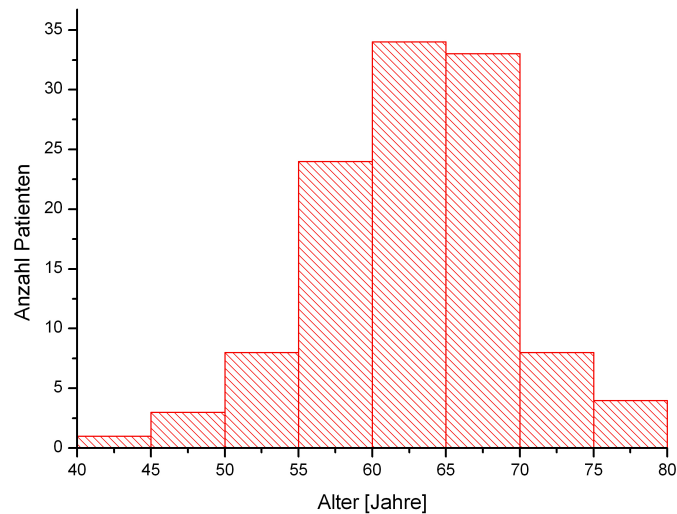


Abbildung 12: Alter bei Diagnosestellung

4.1.3 PSA-Werte

Die bei Diagnosestellung gemessenen PSA-Werte waren im Mittel bei $11,62 \pm 11,36$ ng/ml (min. 1,76, max. 77,3), es wurden jedoch nur von 114 Patienten Angaben gemacht (Abbildung 2). Bei 73 Patienten (64 %) lag der PSA-Wert zwischen 0 und 10 ng/ml, bei 28 Patienten (24,6 %) zwischen 10 und 20 ng/ml und bei 13 Patienten (11,4 %) über 20 ng/ml.

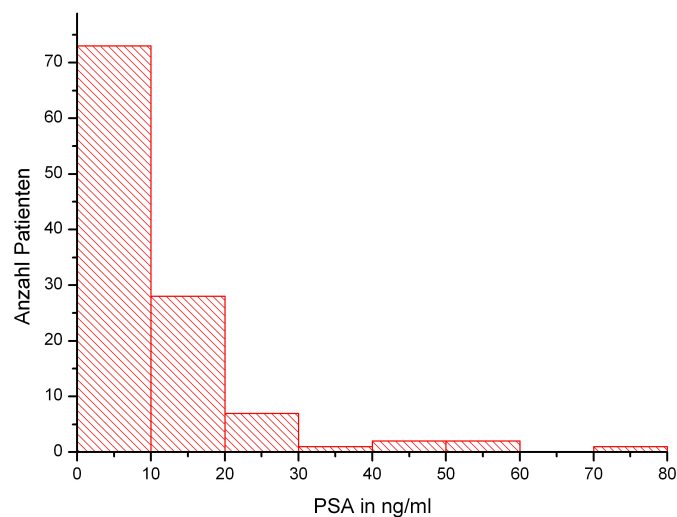


Abbildung 13: PSA-Wert bei Diagnosestellung

4.1.4 Diagnosesicherung

Die Diagnose eines Prostatakarzinoms wurde bei 111 Patienten (96 %) durch eine Stanzbiopsie gesichert, ein Patient (0,86 %) wurde im Rahmen einer transurethralen Prostataresektion diagnostiziert, bei einem Patient (0,86 %) erfolgte vor Therapiebeginn keine histologische Sicherung. Drei Patienten machten keine Angaben zur Diagnosesicherung (2,56 %) (Abbildung 14).

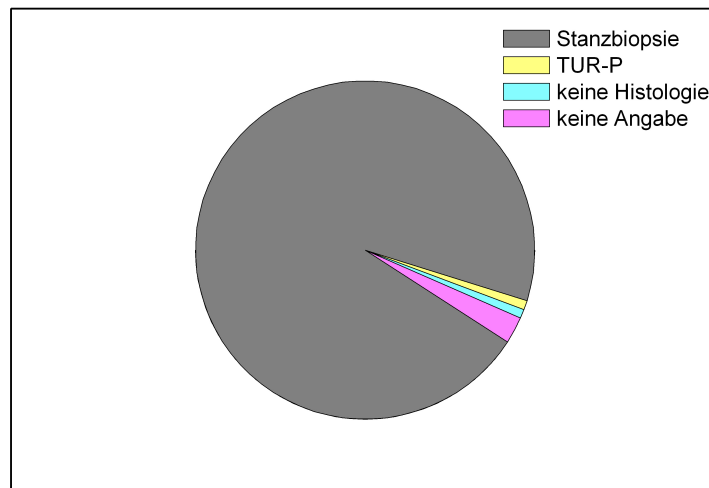


Abbildung 14: Diagnosesicherung

4.1.5 Stanzbiopsien

99 Patienten machten Angaben zu den durchgeführten Stanzbiopsien, hier lag die mittlere Anzahl der entnommenen Biopsien bei $7,2 \pm 4$ (min. 1, max. 36) (Abbildung 15).

Die durchschnittliche Anzahl tumorbefallener Stanzbiopsien betrug $3 \pm 2,35$ (min. 1, max. 15). Hierzu machten lediglich 86 Patienten eine Angabe. Bei 85 Patienten wurden Aussagen über die gesamte Anzahl der Stenzen sowie die Anzahl an tumorbefallenen Stenzen gemacht, im Mittel lag der Anteil an positiven Biopsien bei 43,9 % ($\pm 26,4$ %) (min. 10 %, max 100 %). Diese Daten sind auch in Abbildung 16 dargestellt.

Eine Aussage zur Anzahl der Stanzbiopsien mit einem Tumoranteil > 50 % lässt sich an Hand unserer Daten nicht ableiten, da die Antworten hier zu inkonsistent waren. Einige Patienten haben scheinbar alle tumorfreien Stanzen mit angegeben, andere Patienten bezogen sich nur auf Stanzen mit Tumornachweis.

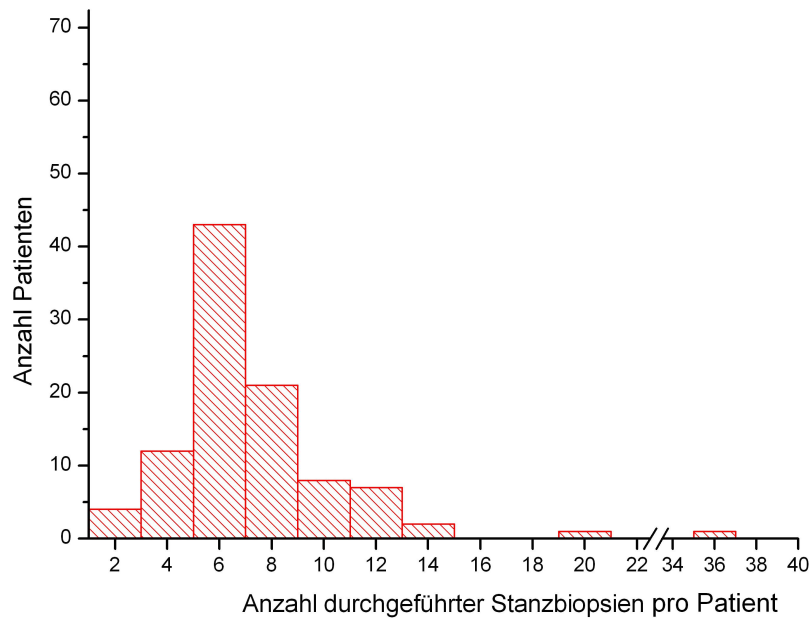


Abbildung 15: Anzahl der durchgeführten Stanzbiopsien

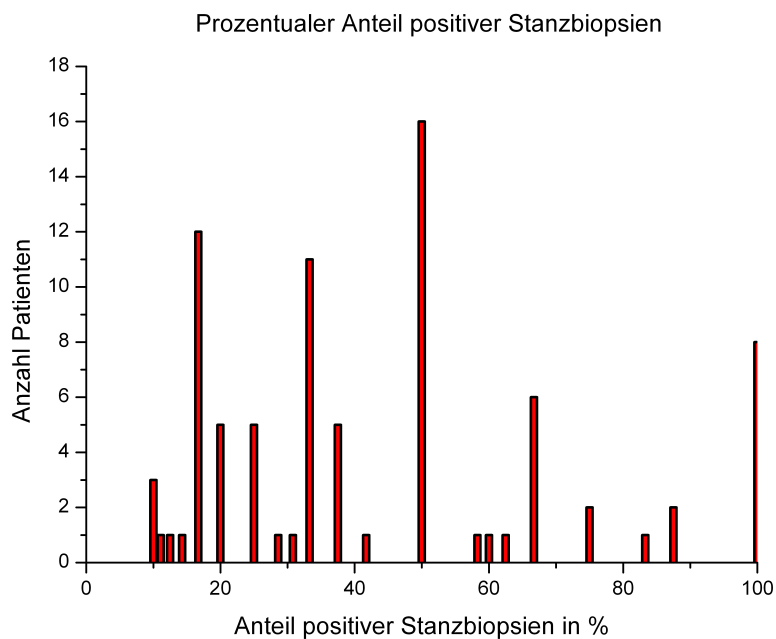


Abbildung 16: Anteil der positiven Stanzbiopsien

4.1.6 Histologie der Stanzbiopsie

In 109 Fragebögen (94 %) fanden sich Angaben zum Gleason-Score, welche hier in Form einer Tabelle (Tabelle 8) sowie in Abbildung 17 dargestellt sind. Im Durchschnitt lag der Gleason-Score bei $6,1 \pm 1,2$ (min. 3, max. 10).

Der prozentuale Anteil an Gleason 4 und 5 wurde nur fünfmal angegeben, und zwar einmal mit 100 %, zweimal mit 80 % und jeweils einmal mit 50 % und 10 %.

Gleason-Score	Anzahl Patienten
1+1	0
1+2	0
2+1	3
2+2	9
2+3	8
3+2	6
2+4	1
3+3	43
4+2	0
3+4	28
4+3	4
4+4	3
5+3	1
4+5	2
5+4	0
5+5	1
n.b.	7
Gesamt	116

Tabelle 8: Verteilung der Gleason-Scores

Bei 50 Patienten (43 %) wurde eine histologische Zweitmeinung eingeholt, die bei zwei Patienten (4 %) einen günstigeren Gleason-Score (Down-Grading), bei 28 Patienten (56 %) einen ungünstigeren Gleason-Score (Up-Grading) und bei den verbleibenden 20 Patienten (40 %) keine Änderung ergab (Abbildung 18).

Bei den Patienten mit günstigerem Score verringerte sich der Gleason-Score jeweils um 1, bei den Patienten mit ungünstigerem Score erhöhte er sich bei 10,7 % (3 Patienten) um 3 Punkte, bei 32,1 % (9 Patienten) um 2 Punkte und bei 42,9 % (12 Patienten) um 1 Punkt. 4 Patienten hatten einen gleichbleibenden Gleason-Score, der allerdings von $3+4=7$ auf $4+3=7$ geändert wurde (Abbildung 19).

Der prozentuale Anteil an Gleason 4 und 5 wurde auch bei der Zweitmeinung selten angegeben, und zwar zweimal mit 5 %, einmal mit 10 %, einmal mit 60 % und zweimal mit 100 %. Einer der Patienten mit 100 % Gleason 4 und 5 war auch in der Erstmeinung so eingestuft, der Patient mit 10 % ebenfalls. Die anderen Angaben hatten kein Korrelat bei der Erstmeinung.

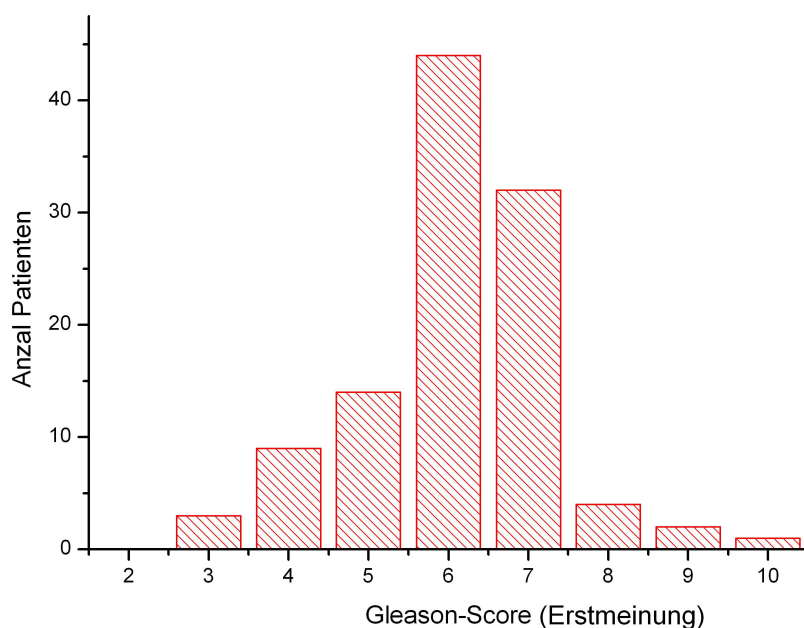


Abbildung 17: Gleason-Score (Erstmeinung)

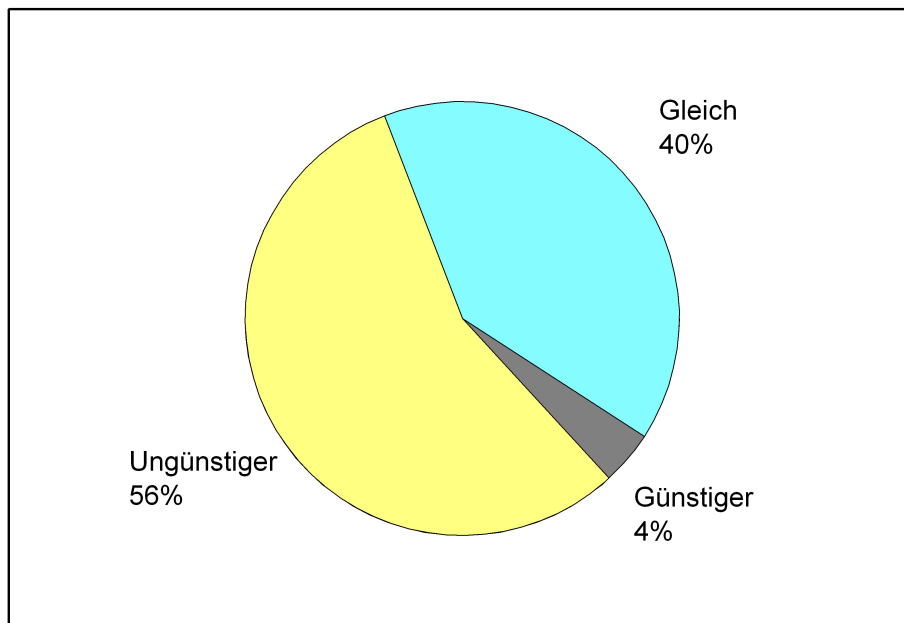


Abbildung 18: Gleason-Score, Vergleich Erst- und Zweitmeinung



Abbildung 19: Änderung des Gleason-Scores bei der Zweitmeinung

4.1.7 TNM-Stadium

Die Angaben zum klinischen Stadium der Tumorausbreitung nach der TNM-Klassifikation zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind in Tabelle 9 mit der jeweiligen Häufigkeit sowie in Abbildung 20 dargestellt:

cT1a	3	cT2a	15	cT3a	8	cT4	0		
cT1b	2	cT2b	9	cT3b	2				
cT1c	29	cT2c	4	cT3c	0				
T1	34	T2	28	T3	10	T4	0	n.b.	44

Tabelle 9: Verteilung der cT-Stadien bei Diagnose

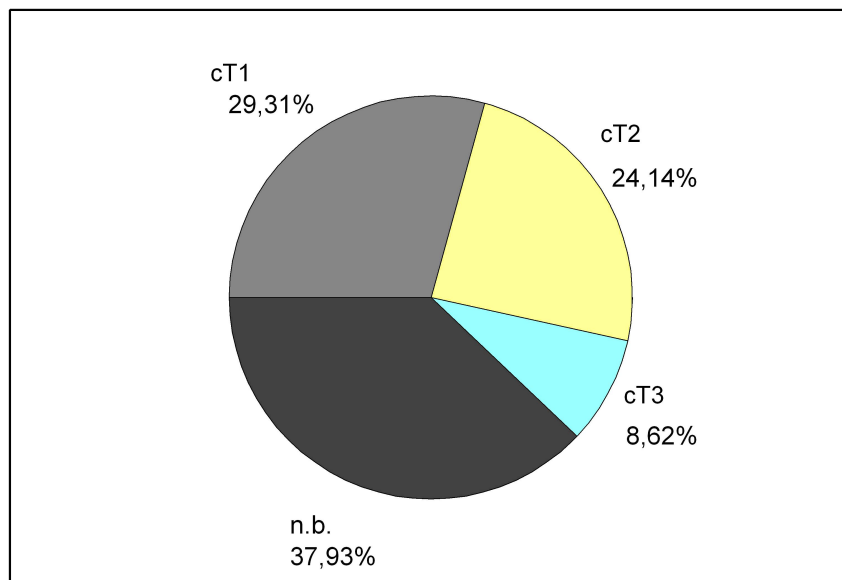


Abbildung 20: Verteilung der cT-Stadien bei Diagnose

Der Lymphknotenstatus sowie das Vorhandensein von Fernmetastasen wurde von 23 Patienten (19,83 %) mit $N_0 M_0$ angegeben. 90 Patienten (77,59 %) gaben $N_x M_x$ an, ein Patient (0,86 %) gab $N_x M_0$ an (Abbildung 21).

Zwei Patienten zeigten bereits bei Diagnosestellung Metastasen, das Tumorstadium war im Einzelnen einmal $cT_{3a} cN_x M_1$ sowie einmal $cT_{3b} cN_1 M_0$.

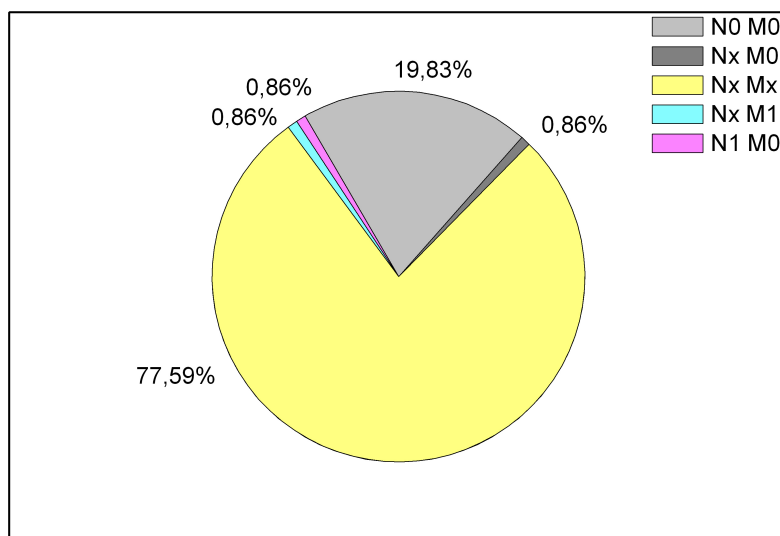


Abbildung 21: Verteilung der cN- und cM-Stadien bei Diagnose

4.1.8 Testosteronwerte

Vor Beginn der dreifachen Hormonblockade wurde nur von 59 Patienten (51 %) das Serumtestosteron angegeben, der Wert lag im Mittel bei $23,1 \pm 65,35$ ng/ml (min. 0,2, max. 340). Die weite Streuung dieser Werte legt die Vermutung nahe, dass die Patienten entweder die von ihrem Labor verwendete Einheit nicht angegeben haben, oder dass sogar gänzlich andere Laborwerte angegeben wurden (z.B. Dihydrotestosteron, freies Testosteron ...).

4.2 Ausbreitungsdiagnostik

Die meisten Patienten erhielten nach Diagnosestellung eine weitere Ausbreitungsdiagnostik. Bei 99 Patienten (85,3 %) wurde eine Knochenszintigrafie durchgeführt, hierbei ergab sich bei 2 Patienten (1,7 %) der Verdacht auf ossäre Metastasen.

Von diesen Patienten hatten 62 einen PSA-Wert von < 10 ng/dl bei Diagnose, 24 Patienten hatten einen Wert zwischen 10 und 20 ng/dl sowie 10 Patienten einen

PSA-Wert > 20 ng/dl. Der Gleason-Score lag in diesen drei Subgruppen bei $6,3 \pm 1,2$ (min. 3, max. 10) bzw. $6,5 \pm 0,8$ (min. 5, max 8) bzw. $6,8 \pm 1,1$ (min. 4, max. 8).

Eine Computertomografie wurde bei 57 Patienten (49,1 %) veranlasst, bei 4 Patienten (3,4 %) wurden metastasensuspikte Befunde erhoben.

25 Patienten (21,5 %) unterzogen sich einer Kernspintomografie, wobei bei 2 Patienten (1,7 %) Metastasen entdeckt wurden.

Bei 11 (9,5 %) durchgeführten Positronenemissionstomografien wurde kein auffälliger Befund erhoben.

Sonstige Staginguntersuchungen ohne pathologische Ergebnisse umfassten 4 (3,4 %) Thorax-Röntgenaufnahmen, eine BWS-Röntgenaufnahme, ein i.v.-Urogramm, eine Lymphadenektomie, ein PET-CT sowie einen RT-PCR-Test (jeweils 0,8 %).

Das ebenfalls nur bei einem Patienten (0,8 %) durchgeführte USPIO-MRT dagegen zeigte den Verdacht auf Metastasen.

Die pathologischen Ergebnisse verteilten sich wie folgt auf die Patienten, angegeben ist auch jeweils ihr TNM-Stadium:

Ein Patient (cT3b N1 M0) zeigte sowohl im CT, im MRT sowie im USPIO-MRT Metastasen (PSA-Wert bei Diagnose 5,72 ng/dl, Gleason-Score 4+4=8 in der histologischen Erst- und Zweitmeinung).

Ein Patient (cT3a Nx M1) zeigte in Szintigrafie, CT und MRT pathologische Befunde (PSA-Wert bei Diagnose 55 ng/dl, Gleason-Score 4+5=9 in der Erst- und 4+4=8 in der histologischen Zweitmeinung).

Die Szintigrafie alleine war bei einem Patienten mit unbekanntem TNM-Stadium auffällig (PSA-Wert bei Diagnose 31 ng/dl, Gleason-Score 2+3=5 in der Erst- und 3+4=7 in der histologischen Zweitmeinung), einzig ein verdächtiges CT wiesen 2 Patienten auf (einmal ohne Angabe von TNM-Stadium (PSA-Wert bei Diagnose 16,4 ng/dl, Gleason-Score 3+3=6), einmal mit cT2c N0 M0 (PSA-Wert bei Diagnose 4,57 ng/dl, Gleason-Score 3+4=7 in der Erst- und Zweitmeinung)).

4.3 Leistungsfähigkeit und Lebensqualität

4.3.1 Karnofsky-Index

Der Allgemeinzustand bzw. die Leistungsfähigkeit der Patienten wurde in den Fragebögen mit Hilfe des Karnofsky-Index eingestuft. 113 Patienten (97,4 %) äußerten sich hierzu. Es wurde im Mittel ein Score von 94 % \pm 10 % (min. 30 %, max. 100 %) erreicht (Abbildung 9).

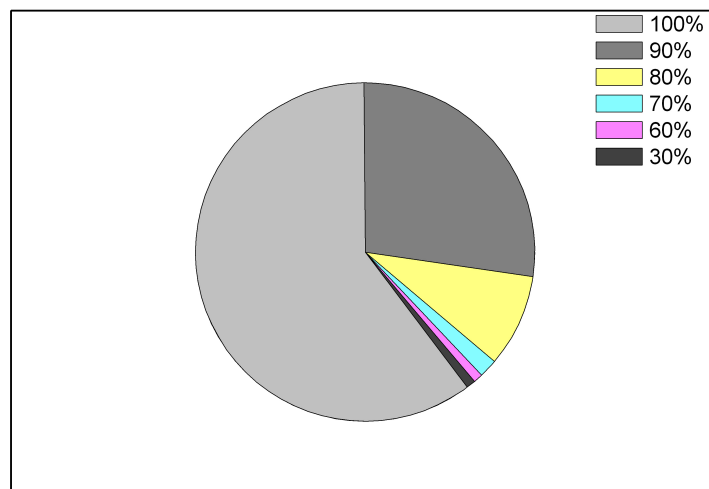


Abbildung 22: Karnofsky-Index bei Diagnose

4.3.2 IIEF-5-Score

Näher eingegangen wurde auf die erektile Funktion der Patienten. Hierzu wurde der IIEF-5-Score (International index of erectile function) bei Diagnosestellung retrospektiv erhoben (Abbildung 10). Von den 113 Patienten (97,4 %) die die Fragen beantworteten, hatten 4 (3,5 %) keinen Geschlechtsverkehr, 70 Patienten (61,9 %) hatten keine Erektionsprobleme, 24 Patienten (21,2 %) klagten über eine milde erektile Dysfunktion, 8 Patienten (7 %) über eine milde bis moderate ED, 5 Patienten (4,4 %) hatten eine moderate ED, und 2 Patienten (1,7 %) hatten eine schwere ED (Abbildung 10). Im Mittel wurden $21,4 \pm 4,6$ (min. 5, max. 25) Punkte beim IIEF-5-Score erreicht.

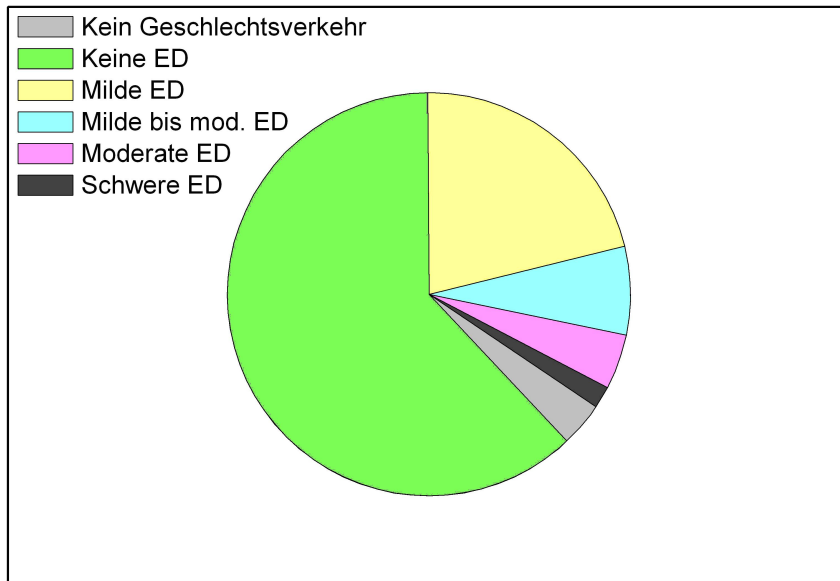


Abbildung 23: IIEF-5-Score bei Diagnose

4.4 Wege zur Therapie

Ein weiterer interessanter Gesichtspunkt bei der Datenerhebung war der Weg des Patienten zur Therapieentscheidung. Hierbei konnten Mehrfachangaben getätigt werden (daher in Summe über 100 %), ein Patient machte keine Angaben.

Lediglich 2 Patienten (1,7 %) wurden durch ihren Hausarzt und nur 7 Patienten (6 %) durch ihren Urologen auf die DHB aufmerksam gemacht. 18 Patienten (15,5 %) erfuhren durch Zeitschriften oder sonstige gedruckte Medien von der Therapie, 19 Patienten (16,4 %) wurden durch Bekannte informiert.

Das Internet als Informationsquelle wurde von 59 Patienten (50,9 %) angegeben, die meisten Patienten (76 → 65,5 %) erfuhren über eine Selbsthilfegruppe von dieser Therapieform.

4.5 Begleitende Therapien

Während der DHB Behandlung haben 67 Patienten (57,8 %) verschiedene begleitende Therapien durchgeführt. Im Einzelnen nahmen 15 Patienten (12,9 %) Mistelpräparate ein, 9 Patienten (7,8 %) wurden parallel mit Bisphosphonaten behandelt und 63 Patienten (54,3 %) nahmen Nahrungsergänzungsmittel ein oder haben eine Ernährungsumstellung vollzogen.

Des Weiteren haben zwei Patienten (1,7 %) eine Radiatio begonnen, ein Patient (0,86 %) in Kombination mit einer Chemotherapie (Radio-Chemotherapie), drei Patienten (2,6 %) unterzogen sich einer lokalen Hyperthermiebehandlung und zwei Patienten (1,7 %) nahmen zeitgleich α -1-Rezeptorblocker ein.

4.6 Nebenwirkungen

Die häufigsten von den Patienten angegebenen Nebenwirkungen sind in Tabelle 10 in absoluten Zahlen sowie prozentual angegeben, ebenso in Abbildung 24:

Ausprägung:	Keine		Selten		Gelegentlich		Häufig	
	Absolut	Prozent	Absolut	Prozent	Absolut	Prozent	Absolut	Prozent
Nebenwirkungen:								
Hitzewallungen	10	8,62	12	10,34	33	28,45	61	52,59
Ödeme	108	93,10	3	2,59	4	3,45	1	0,86
Muskelschmerzen	80	68,97	14	12,07	15	12,93	7	6,03
Gelenk-/Knochenschmerzen	84	72,41	10	8,62	15	12,93	7	6,03
Depressive Verstimmung	55	47,41	22	18,97	28	24,14	11	9,48
Miktionsprobleme	80	68,97	21	18,10	11	9,48	4	3,45
Aktivitätsverlust	39	33,62	15	12,93	40	34,48	22	18,97
Anämie	94	81,03	10	8,62	7	6,03	5	4,31
Libidoverlust	8	6,90	2	1,72	17	14,66	89	76,72
Impotenz	13	11,21	7	6,03	8	6,90	88	75,86
Durchfall	92	79,31	14	12,07	8	6,90	2	1,72

Tabelle 10: Nebenwirkungen der DHB

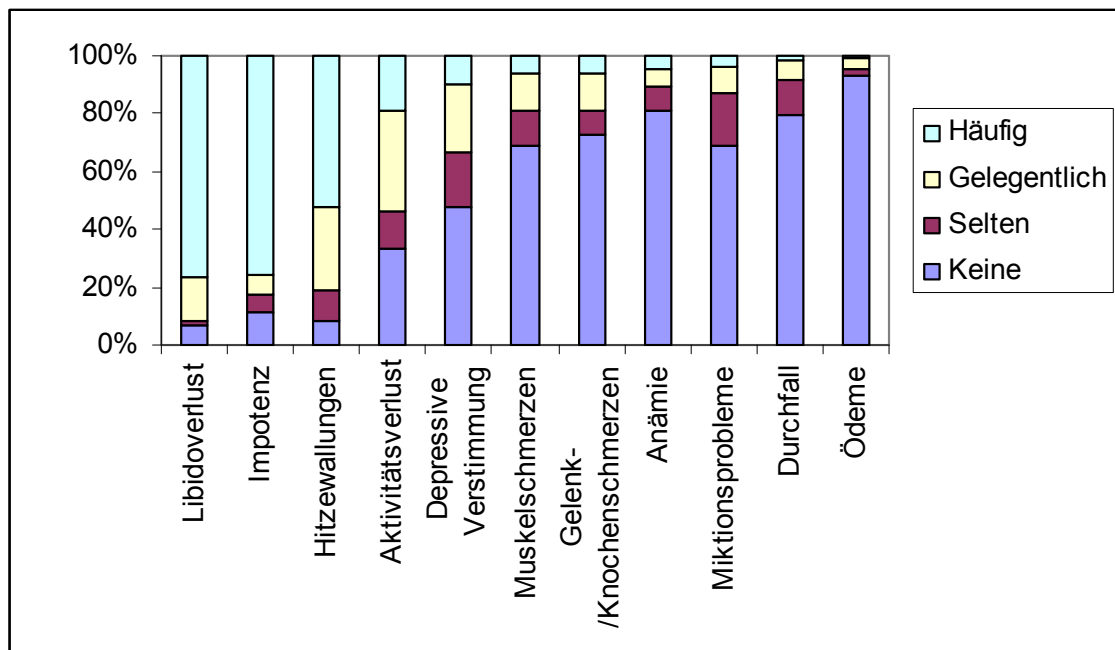


Abbildung 24: Häufigkeiten der Nebenwirkungen unter DHB

Zusätzlich fielen bei 29 Patienten (25 %) erhöhte Leberwerte auf.

Weitere, seltener angegebene Nebenwirkungen:

Gynäkomastie: 7 Patienten (6,0 %)

Gewichtszunahme: 5 Patienten (4,3 %)

Hautprobleme: 5 Patienten (4,3 %)

Haarausfall: 3 Patienten (2,6 %)

Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris: 2 Patienten (1,7 %)

Muskelschwäche: 2 Patienten (1,7 %)

Schlafstörungen: 2 Patienten (1,7 %)

Dyspnoe: 1 Patient (0,86 %)

Heißhunger: 1 Patient (0,86 %)

Magenschmerzen: 1 Patient (0,86 %)

Gedächtnisstörungen: 1 Patient (0,86 %)

Die Therapie wurde nur von zwei Patienten (1,7 %) aufgrund der Nebenwirkungen abgebrochen.

4.7 Medikation

4.7.1 Medikation während DHB

Als Medikation wird bei der DHB eine Kombination aus einem LH-RH Analogon, einem Antiandrogen sowie einem 5- α -Reduktasehemmer eingesetzt. 113 Patienten (97,4 %) machten Angaben zu den verwendeten Medikamenten. Folgende Kombinationen kamen zur Anwendung:

79 Patienten (68,1 %) nahmen ein LH-RH Analogon, 150 mg Bicalutamid / Tag und 5 mg Finasterid / Tag ein. 3 Patienten (3,8 % von 79) wechselten das Regime: Einmal von Finasterid auf Dutasterid, einmal von Bicalutamid auf Flutamid, einmal wurde Bicalutamid abgesetzt (jeweils 1,3 % von 79).

25 Patienten (21,5 %) nahmen ein LH-RH Analogon, 750 mg Flutamid / Tag und 5 mg Finasterid / Tag ein. Von diesen Patienten wechselten 3 (12 % von 25) von Flutamid auf Bicalutamid.

5 Patienten (4,3 %) kombinierten ein LH-RH Analogon mit 150 mg Bicalutamid / Tag und 0,5 mg Dutasterid / Tag. 1 Patient (20 % von 5) wechselte auf Cyproteronacetat als Antiandrogen.

Seltener vorkommende Regime beinhalteten:

LH-RH Analoga, 50 mg Bicalutamid / Tag und 5 mg Finasterid / Tag (2 Patienten, 1,7 %)

LH-RH Analoga, 750 mg Flutamid / Tag und 0,5 mg Dutasterid / Tag (1 Patient, 0,8 %)

LH-RH Analoga, 150 mg Flutamid / Tag und 5 mg Finasterid / Tag (1 Patient, 0,8 %)

Diese Daten sind in Abbildung 25 zusammengefasst dargestellt:

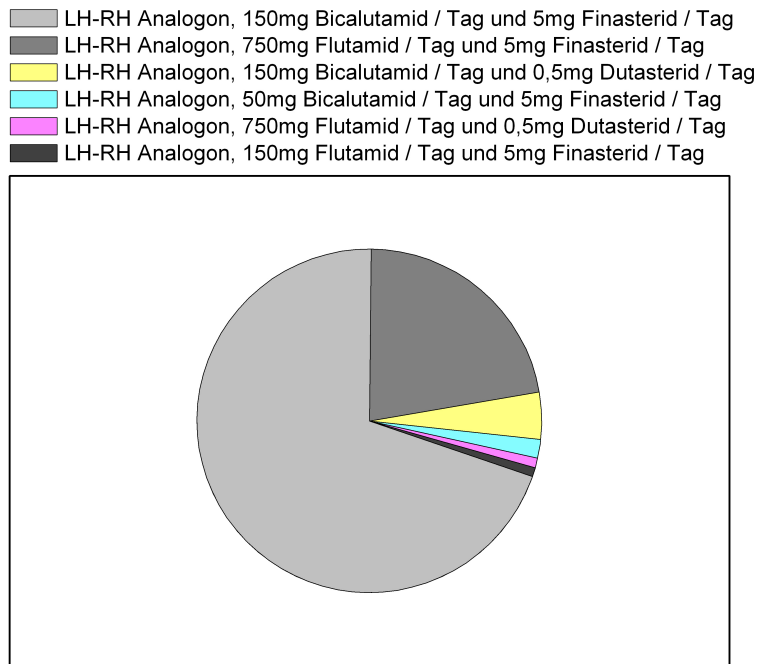


Abbildung 25: Medikation während DHB

4.7.2 Therapieende und Erhaltungstherapie

Die Behandlungsdauer der DHB lag im Mittel bei $13,5 \pm 1,9$ (min. 7, max. 24) Monaten.

Alle angeschriebenen Patienten hatten die DHB bereits beendet. Eine Erhaltungstherapie mit einem 5- α -Reduktasehemmer wurde von 108 Patienten (93,1 %) durchgeführt. 18 von diesen Patienten (16,7 % von 108) haben die Erhaltungstherapie im Verlauf abgebrochen.

7 Patienten hatten keine Erhaltungstherapie durchgeführt.

Als 5- α -Reduktasehemmer kam bei 98 Patienten (90,7 %) Finasterid sowie bei 9 Patienten (8,3 %) Dutasterid zum Einsatz. Von den Finasterid-Patienten wechselten im Verlauf der Therapie 12 Patienten (12,2 % der 98 Patienten) auf Dutasterid; es fand kein Wechsel von Dutasterid auf Finasterid statt.

Ein Patient machte keine Angabe zum eingesetzten Medikament.

4.8 Verlaufsbeobachtung

Insgesamt ergab sich bis zum Endpunkt der Befragung am 15.09.2007 eine durchschnittliche Beobachtungszeit von $4,9 \pm 1,6$ Jahren (min. 1,1, max. 7,4) seit Beginn der DHB als Primärtherapie. Abweichend von der wissenschaftlichen Norm wurde diese Definition des follow-up gewählt, da Leibowitz in seiner Arbeit die Beobachtungszeit so definiert.

4.8.1 Weiterer Krankheitsverlauf

112 Patienten die bereits die dreifache Hormonblockade beendet haben, haben inzwischen den „Fragebogen C“ zur Verlaufsbeobachtung zurückgesendet.

Von diesen Patienten erfolgte bei 35 (31,25 %) eine weitere Therapie des Prostatakarzinoms. Der Grund für eine weitere Therapie dürfte in den meisten Fällen wohl ein biochemischer Progress (PSA Anstieg) sein. Lediglich drei Patienten (2,7 %), die eine weitere Therapie nach der DHB dokumentierten, gaben klinische oder bildmorphologische Zeichen eines Tumorprogress an. Hierbei handelte es sich um ossäre Metastasen (Becken), ein Lokalrezidiv mit Hämaturie sowie ein Progress ohne nähere Angabe (je 0,9 %).

77 Patienten (68,75 %) haben keine weitere Therapie erhalten, einer dieser Patienten gab neu aufgetretene ossäre Metastasen an; allerdings lag das Datum der Diagnose nur eine Woche vor der Datenerfassung, so dass hier wohl noch keine weiterführende Therapie eingeleitet wurde.

4.8.2 Erneute Therapie

Insgesamt 35 Patienten (31,3 % von 112) hatten nach beendeter alleiniger DHB inzwischen eine weitere Therapie durchführen lassen. 16 Patienten (45,7 % von 35) führten eine erneute DHB durch, ein Patient unterzog sich einer Chemotherapie und 22 Patienten (62,8 % von 35) unterzogen sich einer Strahlentherapie. Diese erfolgte bei 17 Patienten (77,3 % von 22) als perkutane Radiatio und bei 5 (22,7 % von 22) als permanente interstitielle Brachytherapie (Seeds).

Operative Maßnahmen waren seltener. Lediglich zwei Patienten (5,7 % von 35) wurden radikal prostatektomiert, zwei Patienten (5,7 % von 35) palliativ transurethral Prostata-reseziert und eine (2,8 % von 35) Lymphadenektomie wurde durchgeführt.

Weitere zwei Patienten (5,7 % von 35) unterzogen sich einer lokalen Hyperthermiebehandlung, vier Patienten (11,4 % von 35) wählten eine Hormontherapie, die nicht der DHB entsprach (z.B. alleinige LH-RH Gabe oder Kombination von LH-RH und Antiandrogen).

Unter den 35 Patienten waren 4 (11,4 %) in der low-risk Gruppe, 17 Patienten (48,6 %) waren in der intermediate-risk Gruppe sowie 14 (40 %) in der high-risk Gruppe, in dieser Subgruppe war ein Patient mit Metastasennachweis.

4.8.3 IIEF-5-Score nach der Therapie

Auch nach der Therapie wurden die Patienten an Hand des IIEF-5-Scores zu ihrer erektilen Funktion befragt. Betrachtet man, um einen Einfluss des Hormonmangels auf Grund der vorausgegangenen DHB zu minimieren, lediglich die Patienten, bei denen die DHB bereits mehr als ein Jahr zurückliegt, so ergeben sich folgende Verhältnisse:

98 (von 112) Patienten machten vollständige Angaben, wobei 78 Patienten (79,6 % von 98) sexuell aktiv waren.

Es wurde ein Durchschnittswert von $17,7 \pm 6,2$ (min. 5, max. 25) Punkten erreicht. Im Einzelnen hatten 20 Patienten (20,4 % von 98) keinen Geschlechtsverkehr, 25 Patienten (25,5 % von 98) hatten keine Erektionsprobleme, 24 Patienten (24,5 % von 98) klagten über eine milde erektile Dysfunktion, 17 Patienten (17,3 % von 98) über eine milde bis moderate ED, 3 Patienten (3,1 % von 98) hatten eine moderate ED und 9 Patienten (9,2 % von 98) hatte eine schwere ED (Abbildung 26).

77 Patienten, die vor und mindestens ein Jahr nach DHB sexuell aktiv waren, haben sowohl vor als auch nach DHB einen gültigen Score zwischen 5 und 25 erreicht. Als ungültig wurden in diesem Zusammenhang Patientenscores gewertet, bei denen nicht alle Fragen beantwortet wurden. Im mit diesen Wertepaaren durchgeführten Wilcoxon-Rangsummentest ergibt sich mit einem $p < 0,001$ eine hoch signifikante Verschlechterung gegenüber dem Score vor der Therapie.

Ebenfalls hat sich die Zahl der sexuell nicht aktiven Patienten um den Faktor 5 erhöht (vor Therapie 4 Patienten, nach Therapie 20 Patienten).

Die IIEF-5-Scores vor und nach DHB sind einander in Abbildung 27 vergleichend gegenübergestellt.

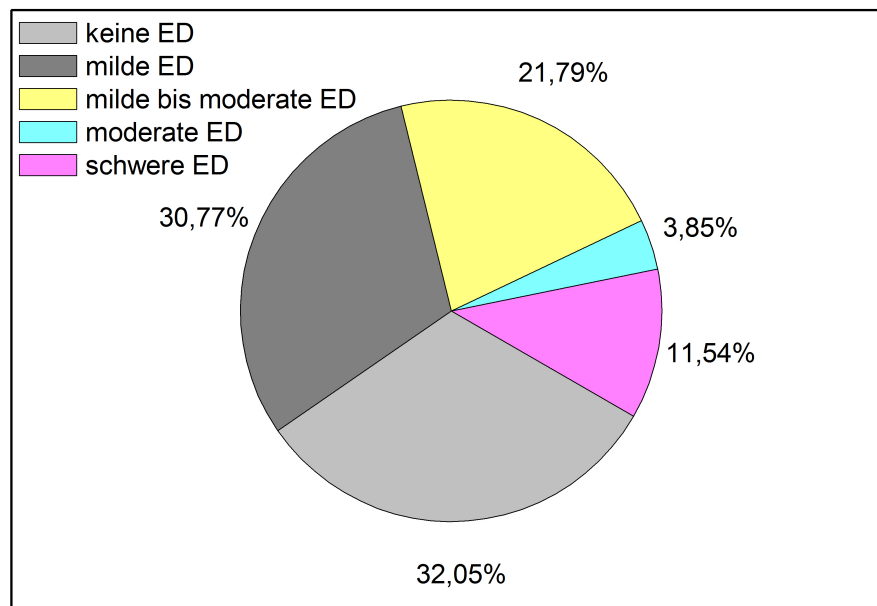


Abbildung 26: IIEF-5-Score nach DHB

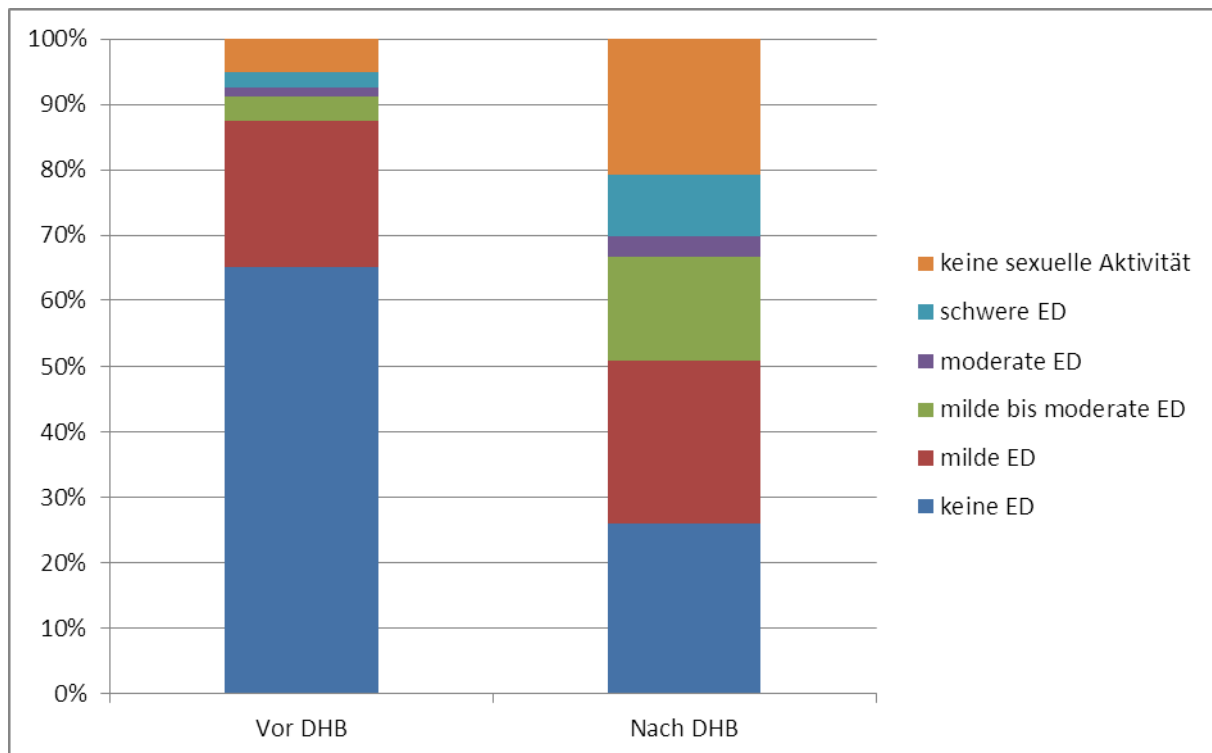


Abbildung 27: Vergleich des IIEF-5-Scores vor und ein Jahr nach DHB

4.9 Laborwerte

Insgesamt gaben 114 Patienten im Verlauf der Befragung Laborwerte an, dies waren im Einzelnen PSA-Wert, Testosteron-Wert, Hb sowie alkalische Phosphatase.

4.9.1 PSA-Werte

Nachdem 16 von 114 Patienten ausgeschlossen werden mussten (3 Patienten haben während der DHB mit einer zusätzlichen Bestrahlung, 3 Patienten mit einer zusätzlichen lokalen Hyperthermieanwendung begonnen. Bei den anderen Patienten lagen die ersten PSA-Angaben zwischen 250 und 819 Tagen nach Therapiebeginn, eine sinnvolle Auswertung des PSA-Verlaufs unter laufender Therapie ist somit nicht möglich.), konnten die PSA-Werte bei 98 Patienten näher betrachtet werden.

97 (99 % von 98) Patienten haben während der Therapie einen PSA-Wert $\leq 0,1$ ng/ml erreicht, im Mittel nach 117 ± 85 (min. 26, max. 805) Tagen.

Der einzige Patient, der keinen $\text{PSA} \leq 0,1 \text{ ng/ml}$ erreichte, hatte im Rahmen der Diagnostik per Szintigraphie nachgewiesene Knochenmetastasen.

Der Patient, der erst nach 805 Tagen ein $\text{PSA} \leq 0,1 \text{ ng/ml}$ erreichte, hatte während laufender DHB einen PSA-Wert zwischen 0,2 und 0,3 ng/ml, unter laufender Erhaltungstherapie stellte sich ohne weitere Therapie der angestrebte Zielwert ein.

Ein Anstieg des PSA auf Werte $\geq 2,5 \text{ ng/ml}$ wurde bis zum Zeitpunkt der Untersuchung bei einem medianen Follow up von 4,7 Jahren nach Beginn der DHB bei 54 (55,7 % von 97) Patienten nach durchschnittlich 1116 ± 401 (min. 574, max. 2388) Tagen nach Therapiebeginn gefunden. Abbildung 28 und Abbildung 29 zeigen die Kaplan-Meier-Analyse der jeweiligen PSA-Verläufe.

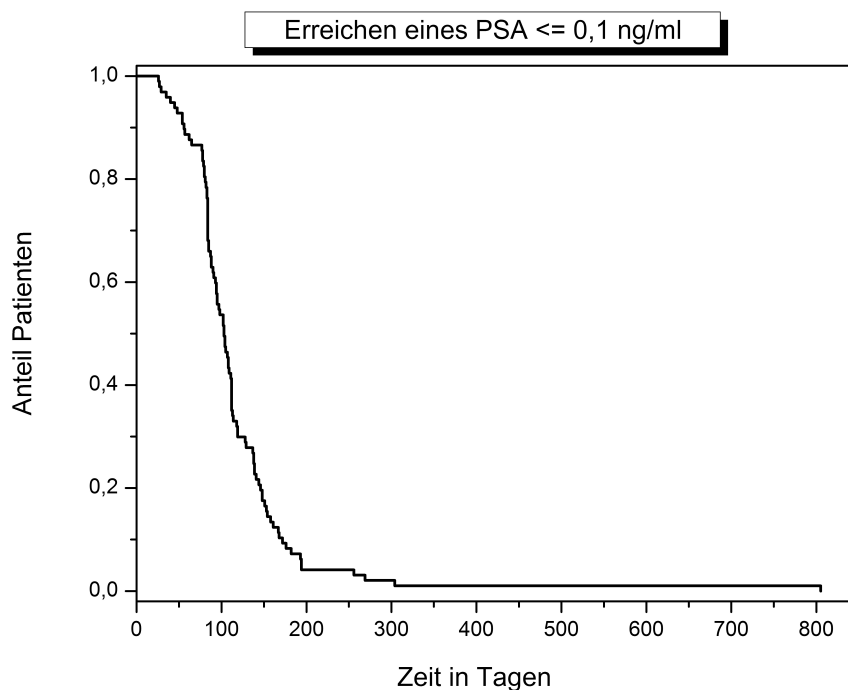


Abbildung 28: Zeit bis zum Erreichen des PSA-Nadir

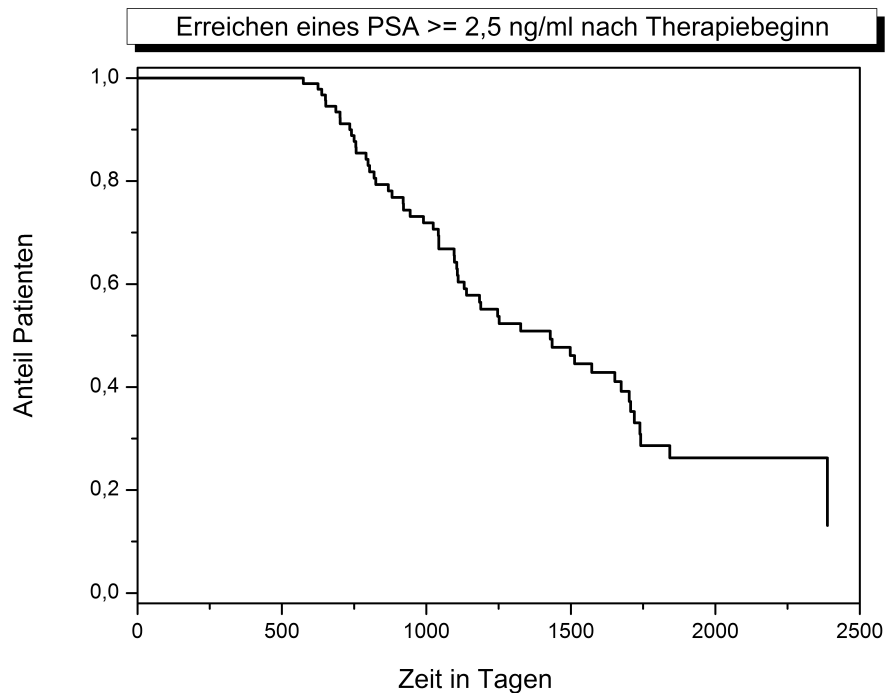


Abbildung 29: Zeit bis zu einem biochemischen Rezidiv

Der Verlauf der PSA-Werte über die gesamte Beobachtungsdauer bis zum Beginn einer eventuell stattfindenden Zweittherapie ist in Abbildung 30 dargestellt. Die horizontalen Hilfslinien zeigen die PSA-Niveaus 10, 5 sowie 2,5 ng /ml an, die vertikale Linie markiert 13 Monate Behandlungsdauer mit DHB. PSA-Werte über 35 ng/ml wurden zur besseren Darstellung des Verlaufs im unteren PSA-Bereich nicht abgebildet.

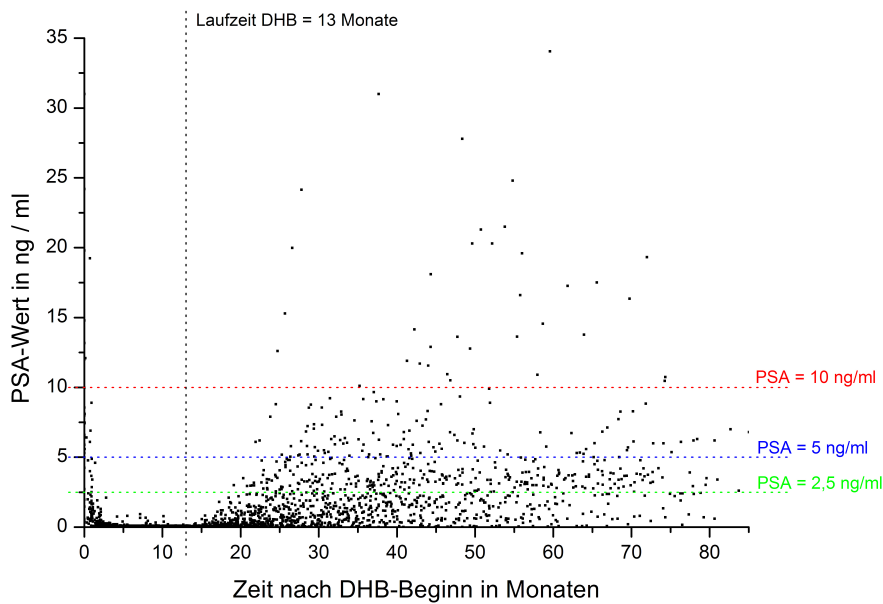


Abbildung 30: PSA-Verlauf seit DHB-Beginn

Die Patienten wurden im Weiteren zur genaueren Analyse der erhobenen PSA-Werte nach verschiedenen Aspekten gruppiert:

- nach dem Gleason-Score in 2 Gruppen (Score von 2-6 und 7-10), hierbei wurde der ungünstigste angegebene Score (im Falle einer histologischen Zweitbegutachtung) herangezogen
- nach dem vorherrschenden Gleason-Muster in 3 Gruppen (Gleason < 3, = 3 und > 3), hierbei wurde der ungünstigste angegebene Wert herangezogen
- nach dem klinischen T-Stadium in 2 Gruppen ($T < 3$, $T \geq 3$)
- nach dem PSA-Wert bei Diagnose in 3 Gruppen (PSA < 10 ng/ml, 10-20 ng/ml und > 20 ng/ml)

Darüber hinaus wurde auch eine „Leibowitz-Gruppe“ gebildet, die dieselben Ein- und Ausschlusskriterien wie in der damaligen Studie von Robert Leibowitz [71] verwendet.

Angelehnt an diese Studie wurden auch die im Rahmen dieser Arbeit angenommenen Werte für die PSA-Nachweisgrenze (d.h. einen Therapieerfolg) bei 0,1 ng/ml und für ein biochemisches Rezidiv bei 2,5 ng/ml festgelegt.

In den folgenden Auswertungen werden jeweils die Mittelwerte der tatsächlich eingetretenen Ereignisse angegeben. Die mittels Kaplan-Meier-Analyse geschätzten Zeiten wurden zwar auf signifikante Unterschiede hin untersucht, bei den hohen Anteilen an zensierten Daten (jeweils über 50 %) sind diese Werte allerdings nicht sinnvoll verwertbar.

4.9.1.1 Gleason-Score

43 Patienten mit Gleason-Score von 2 bis 6 erreichten einen PSA-Wert von 0,1 ng/ml nach durchschnittlich 123 ± 117 (min. 27, max. 805) Tagen. In der Gruppe mit Gleason-Score 7-10 wurde dieser Wert von 51 Patienten nach 115 ± 49 (min. 26, max. 304) Tagen erreicht. Die mittels Kaplan-Meier-Analyse (Abbildung 31) geschätzten Zeiten bis zum Erreichen eines PSA-Wertes von 0,1 ng/ml unterscheiden sich in den Gruppen nicht signifikant ($p=0,69$).

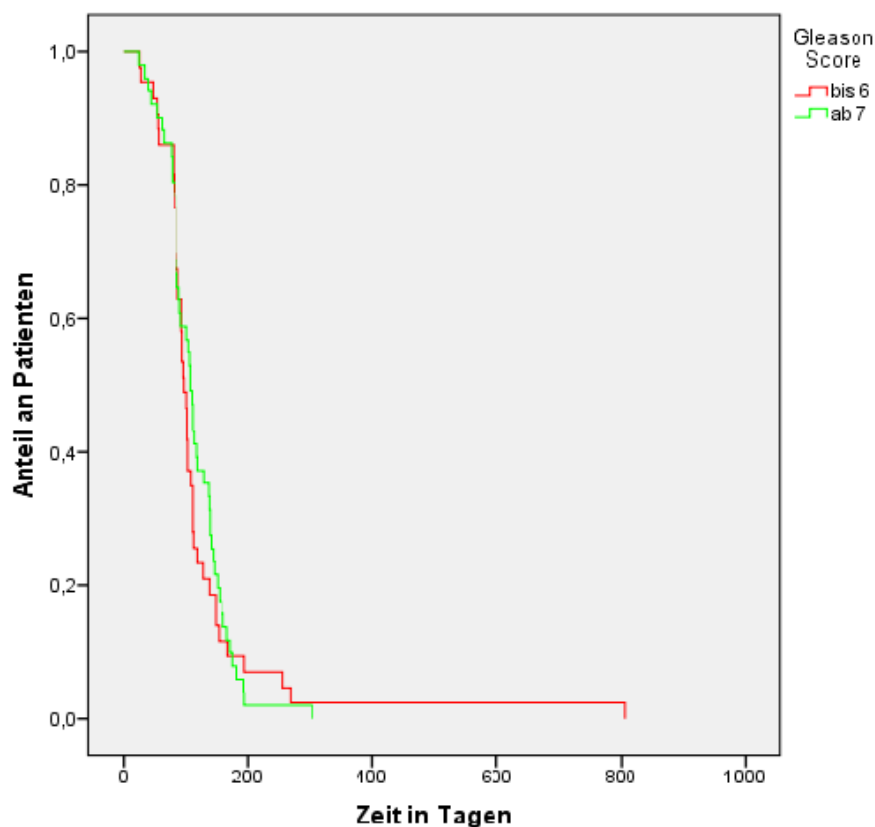


Abbildung 31: Zeit bis Nadir, Gleason-Score Gruppe

Ein PSA Anstieg auf einen Wert $\geq 2,5$ ng/ml hatten in der ersten Gruppe 25 (58,1 % von 43) Patienten im Mittel nach 1175 ± 434 (min. 574, max. 2388) Tagen, in der

Gruppe mit höherem Gleason-Score hatten 27 (52,9 % von 51) Patienten nach durchschnittlich 1051 ± 365 (min. 638, max. 1842) Tagen ein Rezidiv. Die mittels Kaplan-Meier-Analyse (Abbildung 32) geschätzten Zeiten bis zum Eintreten eines Rezidivs unterscheiden sich in den Gruppen nicht signifikant ($p=0,72$).

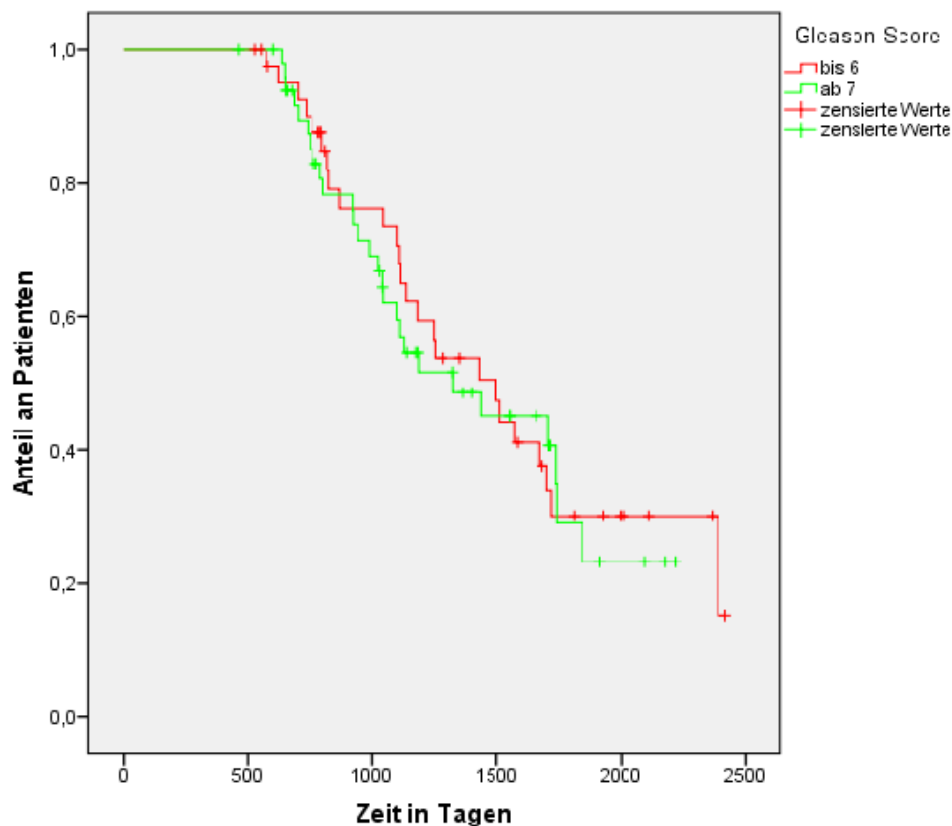


Abbildung 32: Zeit bis Rezidiv, Gleason-Score Gruppe

Die mittlere follow-up-Zeit seit Therapiebeginn lag in der ersten Gruppe bei $4,7 \pm 1,6$ Jahren, in der zweiten Gruppe bei $4,4 \pm 1,6$ Jahren.

4.9.1.2 Vorherrschendes Gleasonmuster

In der Gruppe mit einem vorherrschenden Gleasonmuster < 3 erreichten 9 Patienten nach durchschnittlich 123 ± 99 (min. 27, max. 304) Tagen einen PSA-Wert $\leq 0,1$ ng/ml. In der Gruppe mit Gleasonmuster = 3 erreichten 70 Patienten nach 120 ± 93 (min. 26, max. 805) Tagen diesen Wert, in der Gruppe mit dem ungünstigsten Gleasonmuster benötigten die 15 Patienten im Schnitt 110 ± 41 (min. 35, max. 176)

Tage bis zum Erreichen dieses Wertes. Die mittels Kaplan-Meier-Analyse (Abbildung 33) geschätzten Zeiten bis zum Erreichen eines PSA-Wertes von 0,1 ng/ml unterscheiden sich in den Gruppen nicht signifikant ($p=0,86$).

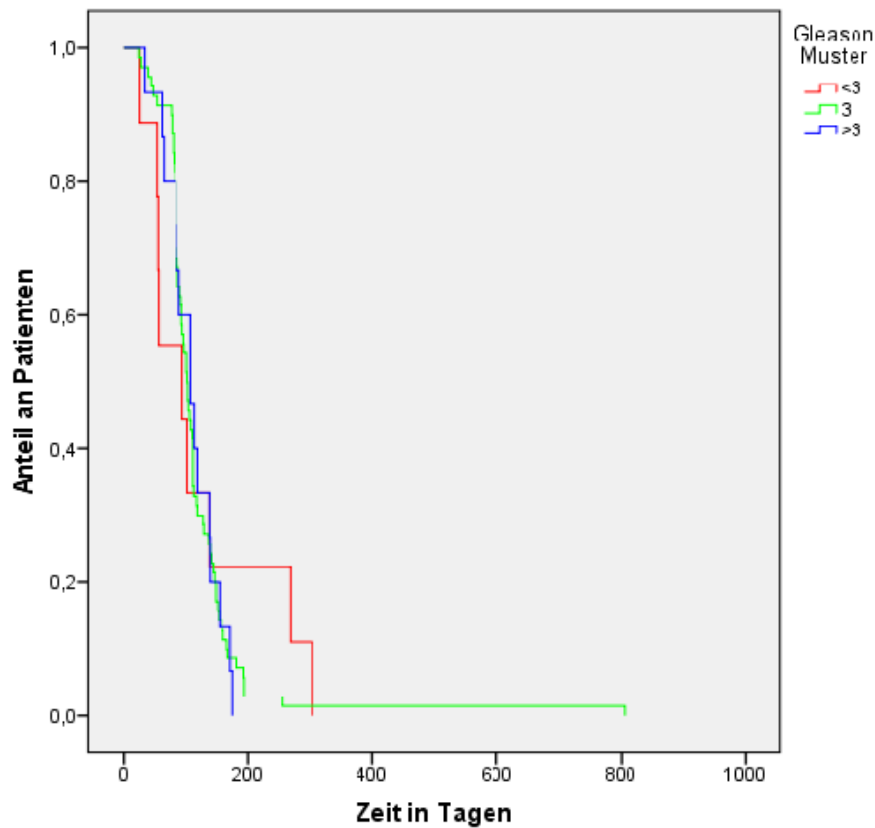


Abbildung 33: Zeit bis Nadir, Gleason Muster Gruppe

Ein Wiederanstieg des PSA auf $\geq 2,5$ ng/ml fand sich bei 6 von 9 Patienten (66,6 %) der ersten Gruppe nach 1413 ± 572 (min. 868, max. 2388) Tagen, bei 35 von 70 (50 %) der 2. Gruppe nach 1086 ± 376 (min. 574, max. 1842) Tagen und in der dritten Gruppe bei 11 von 15 Patienten (73,3 %) nach durchschnittlich 1024 ± 328 (min. 651, max. 1742) Tagen. Die mittels Kaplan-Meier-Analyse (Abbildung 34) geschätzten Zeiten bis zum Eintreten eines Rezidivs unterscheiden sich in den Gruppen nicht signifikant ($p=0,15$).

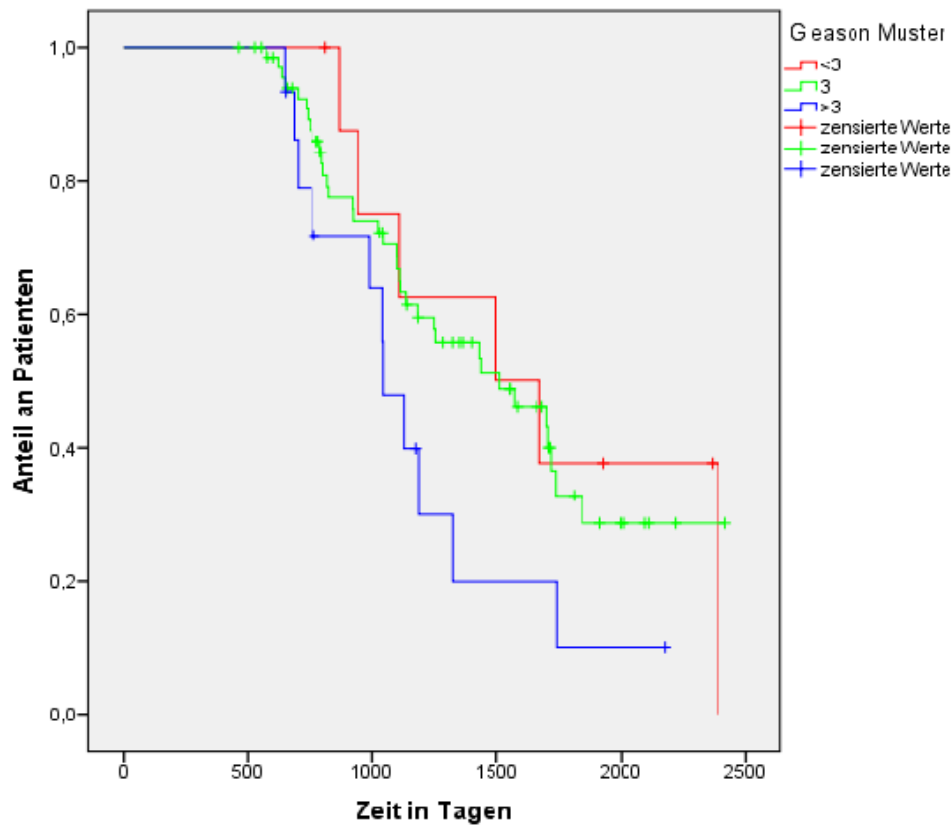


Abbildung 34: Zeit bis Rezidiv, Gleason Muster Gruppe

Die mittlere follow-up-Zeit seit Therapiebeginn lag in der ersten Gruppe bei $6,2 \pm 0,6$ Jahren, in der zweiten Gruppe bei $4,4 \pm 1,6$ Jahren und in der dritten Gruppe bei $4,4 \pm 1,5$ Jahren.

4.9.1.3 T-Stadium

In der Gruppe mit $T < 3$ erreichten 56 Patienten nach durchschnittlich 125 ± 101 (min. 35, max. 805) Tagen einen PSA-Wert $\leq 0,1$ ng/dl, in der Gruppe mit $T \geq 3$ erreichten 6 Patienten nach 95 ± 36 (min. 54, max. 154) Tagen diesen Wert. Die mittels Kaplan-Meier-Analyse (Abbildung 35) geschätzten Zeiten bis zum Erreichen eines PSA-Wertes von 0,1 ng/ml unterscheiden sich in den Gruppen nicht signifikant ($p=0,27$).

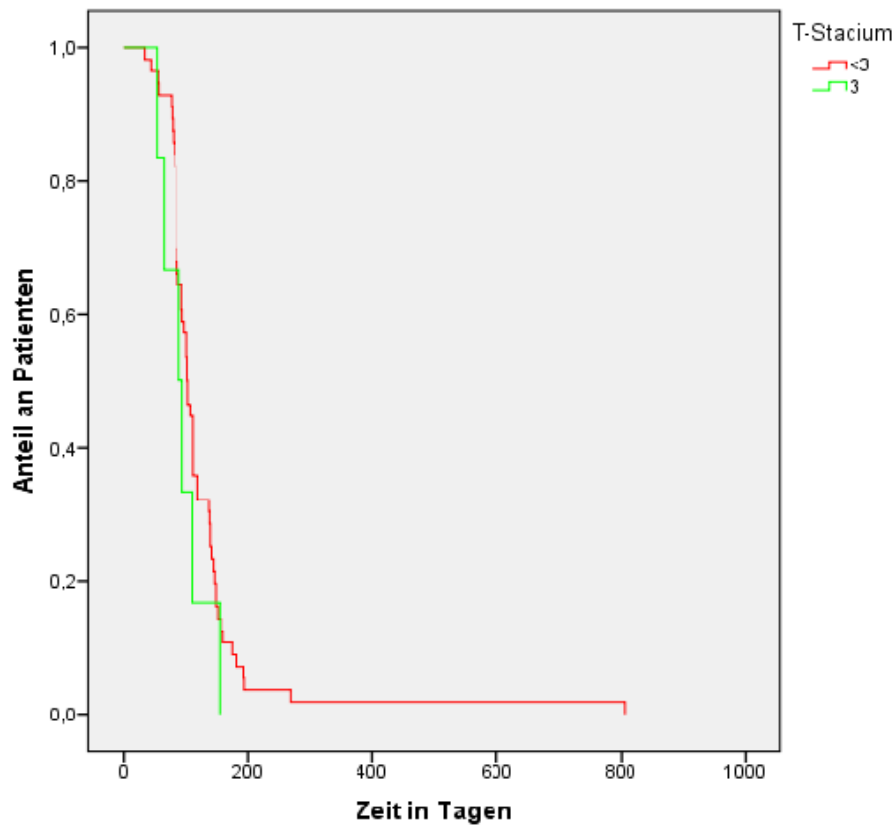


Abbildung 35: Zeit bis Nadir, T-Stage Gruppe

Ein Wiederanstieg des PSA auf $\geq 2,5$ ng/ml fand sich in der ersten Gruppe bei 30 von 56 Patienten (53,6 %) nach durchschnittlich 1070 ± 333 (min. 625, max. 1739) Tagen, in der Gruppe mit $T \geq 3$ hatten 4 von 6 Patienten (66,6 %) nach 1207 ± 454 (min. 651, max. 1742) Tagen ein Rezidiv. Die mittels Kaplan-Meier-Analyse (Abbildung 36) geschätzten Zeiten bis zum Eintreten eines Rezidivs unterscheiden sich in den Gruppen nicht signifikant ($p=0,89$).

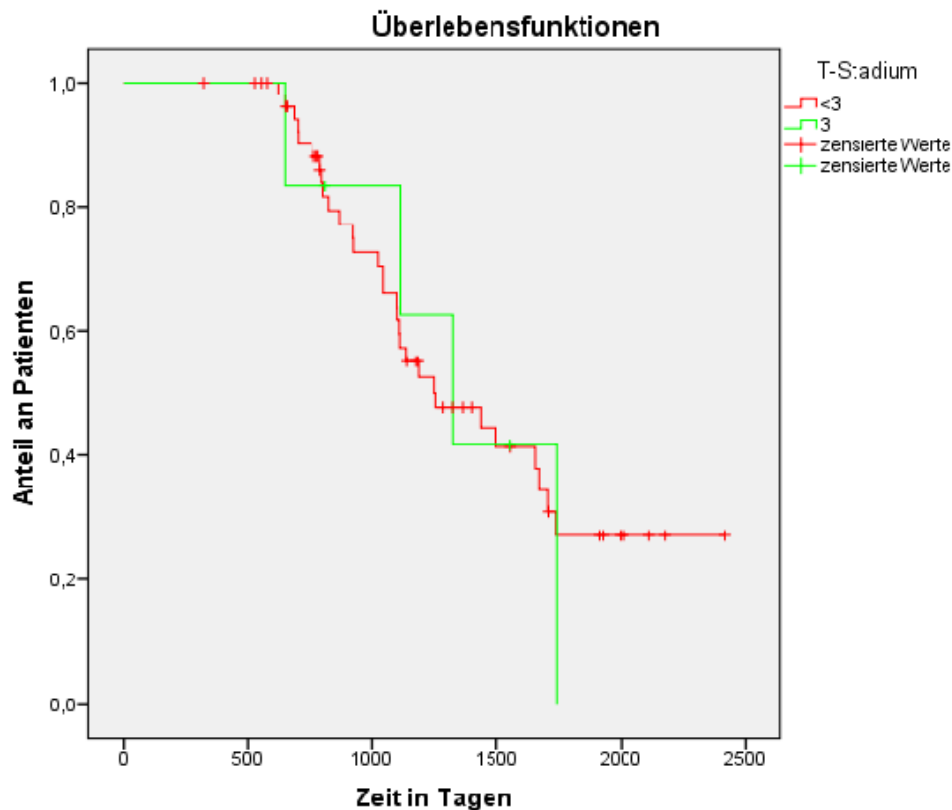


Abbildung 36: Zeit bis Rezidiv, T-Stadium Gruppe

Die mittlere follow-up-Zeit seit Therapiebeginn lag in der ersten Gruppe bei $4,5 \pm 1,7$ Jahren, in der zweiten Gruppe bei $4,4 \pm 1$ Jahren.

4.9.1.4 PSA-Wert bei Diagnose

62 Patienten mit Ausgangs-PSA-Werten < 10 ng/ml erreichten nach durchschnittlich 118 ± 99 (min. 26, max. 805) Tagen einen PSA-Wert $\leq 0,1$ ng/ml.

Diesen Wert erreichten ebenfalls 24 Patienten der Gruppe mit Ausgangs-PSA zwischen 10 und 20 ng/ml, im Schnitt nach 113 ± 42 (min. 27, max. 194) Tagen.

In der Gruppe mit Ausgangs-PSA über 20 ng/ml erreichten 11 Patienten diesen Wert, im Schnitt nach 125 ± 75 (min. 35, max. 304) Tagen. Die mittels Kaplan-Meier-Analyse (Abbildung 37) geschätzten Zeiten bis zum Erreichen eines PSA-Wertes von 0,1 ng/ml unterscheiden sich in den Gruppen nicht signifikant ($p=0,6$).

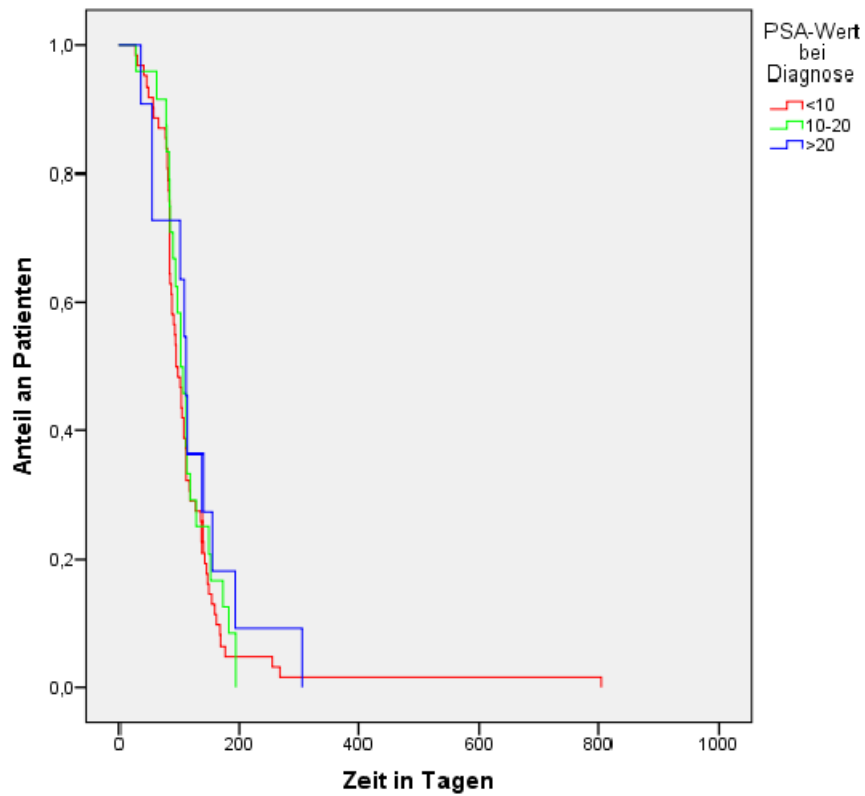


Abbildung 37: Zeit bis Nadir, PSA-Wert Gruppe

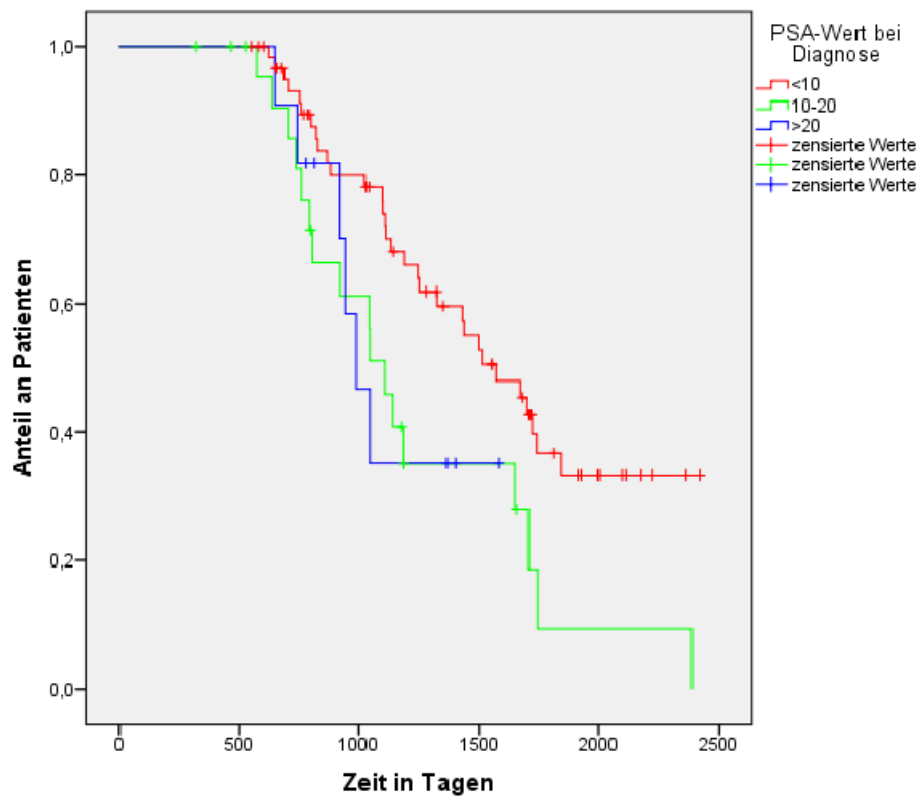


Abbildung 38: Zeit bis Rezidiv, PSA-Wert Gruppe

Ein PSA von $\geq 2,5$ ng/ml nach der Therapie fand sich in der ersten Gruppe bei 31 von 62 (50 %) Patienten nach durchschnittlich 1163 ± 371 (min. 625, max. 1842) Tagen. In der zweiten Gruppe war bei 17 von 24 (70,8 %) Patienten im Schnitt nach 1113 ± 492 (min. 574, max. 2388) Tagen ein PSA $\geq 2,5$ ng/ml dokumentiert, in der dritten Gruppe bei 6 von 11 (54,5 %) Patienten nach 882 ± 152 (min. 651, max. 1043) Tagen. Die mittels Kaplan-Meier-Analyse (Abbildung 38) geschätzte Zeit bis zum Eintreten eines Rezidivs ist in der Gruppe mit einem PSA-Wert bei Diagnose unter 10 ng/ml signifikant länger als in den beiden anderen Gruppen ($p=0,03$). Die mittlere follow-up-Zeit seit Therapiebeginn lag in der ersten Gruppe bei $4,6 \pm 1,6$ Jahren, in der zweiten Gruppe bei $4,4 \pm 1,8$ Jahren und in der dritten Gruppe bei $4,7 \pm 1,3$ Jahren.

4.9.1.5 „Leibowitz-Gruppe“

In diese Gruppe wurden nur Patienten aufgenommen, die den Einschlusskriterien der ursprünglichen Studie von Robert Leibowitz entsprechen (T1-T3, keine Hinweise auf Metastasen, also M0 oder Mx).

Patienten mit unbekanntem T-Stadium oder Metastasenverdacht bzw. -nachweis wurden daher ausgeschlossen.

61 Patienten entsprachen diesen Voraussetzungen, sie waren im Mittel bei Diagnosestellung $62,6 \pm 5,7$ (min. 50, max. 77) Jahre alt, hatten einen durchschnittlichen Gleason-Score von 6 ± 1 und einen Durchschnitts-PSA-Wert von $9,9 \pm 6,8$ (min. 1,76, max. 42,99) ng/ml.

Die Beobachtungsdauer ab Therapiebeginn betrug durchschnittlich $4,5 \pm 1,6$ Jahre, die Behandlungsdauer der DHB lag bei $13,5 \pm 2$ (min. 10, max. 24) Monaten.

Nach durchschnittlich 121 ± 98 (min. 35, max. 805) Tagen erreichten alle 61 Patienten einen PSA-Wert $\leq 0,1$ ng/ml, 33 von 61 Patienten (54,1 %) hatten im Mittel nach 1099 ± 341 (min. 625, max. 1742) Tagen einen PSA Anstieg $\geq 2,5$ ng/ml (Abbildung 39, Abbildung 40).

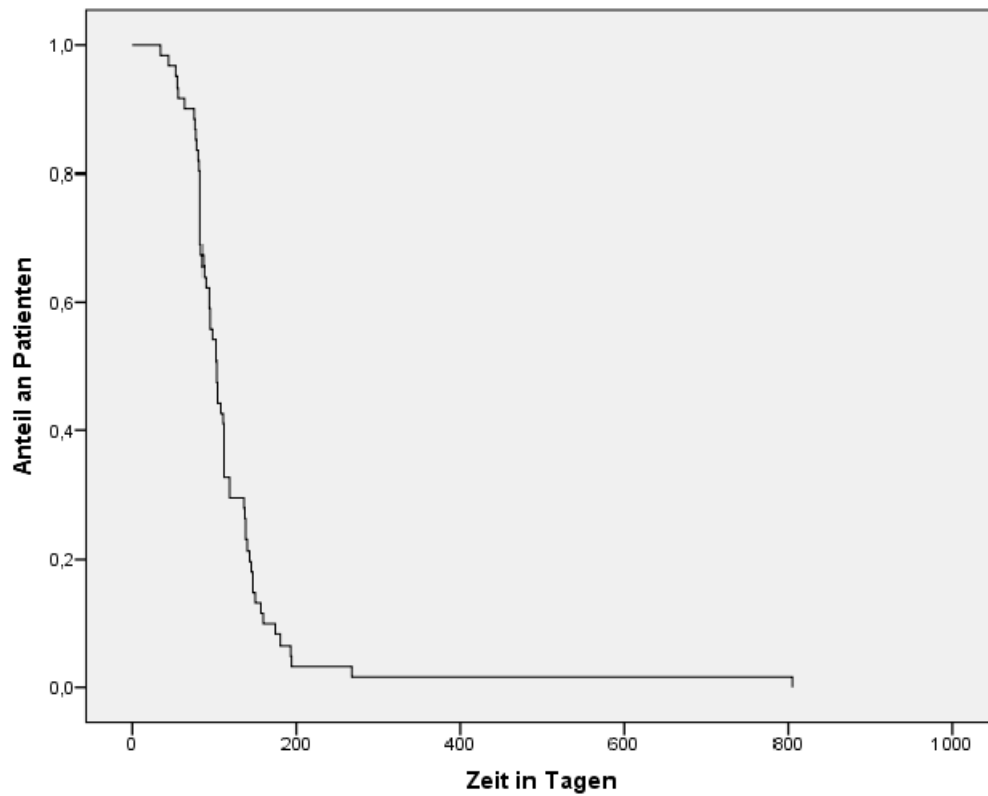


Abbildung 39: Zeit bis Nadir, "Leibowitz"-Gruppe

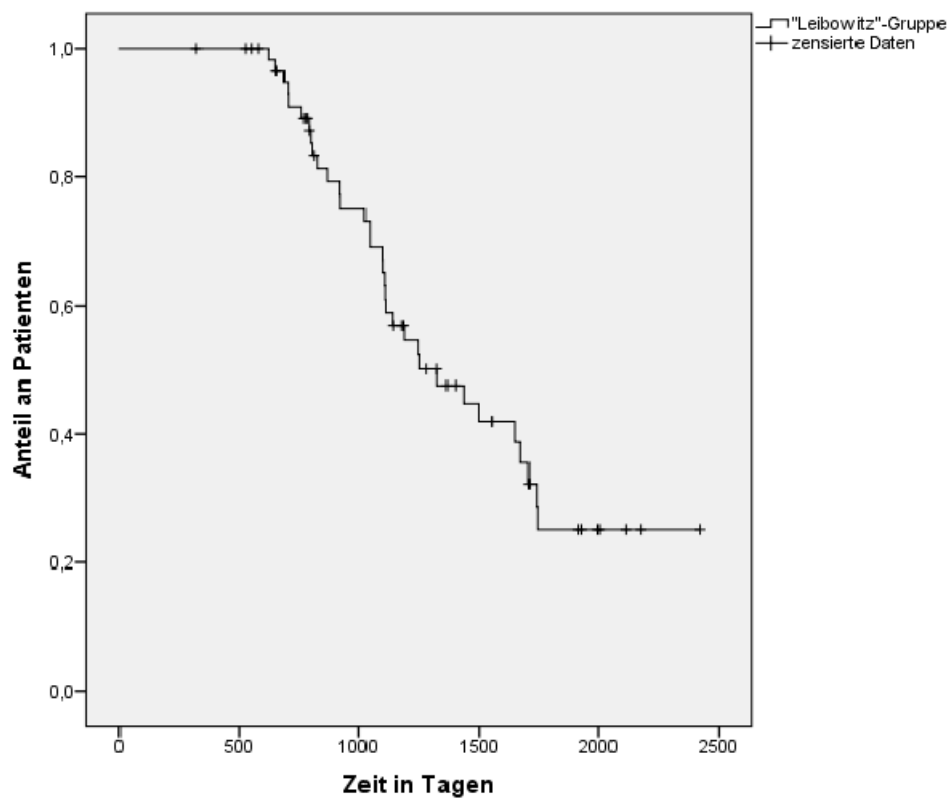


Abbildung 40: Zeit bis Rezidiv, "Leibowitz"-Gruppe

4.9.2 Testosteron-Werte

Wie auch unter 4.1.7 erwähnt, ist die Auswertung der Testosteronwerte nicht sinnvoll durchführbar. Bei den im Verlauf beschriebenen Werten liegt das Minimum bei 0,02 ng/ml und das Maximum bei 611 ng/ml, was eine falsch angegebene Einheit vermuten lässt. Viele Werte liegen aber auch zahlenmäßig im Referenzbereich von anderen Laborparametern wie freiem Testosteron oder DHT, so dass hier verschiedene, nicht mehr rekonstruierbare Fehler zu Grunde liegen können.

4.9.3 Hämoglobin-Werte

Es wurden die Mittelwerte der Hämoglobinwerte der einzelnen Patienten vor und nach der DHB verglichen, 36 Patienten machten hierzu verwertbare Angaben. Vor der DHB lag der Hämoglobinwert im Mittel bei $14,6 \pm 1$ (min. 12,6, max. 17,2) g/dl. Der Mittelwert nach der Therapie lag mit durchschnittlich $14,36 \pm 0,9$ (min. 12,16, max. 16,1) g/dl signifikant tiefer ($p=0,03$ im paarweisen t-Test).

4.9.4 Alkalische Phosphatase-Werte

Die alkalische Phosphatase im Serum lag -soweit angegeben- vor DHB im Mittel bei $82,93 \pm 24,8$ (min. 15,3, max. 140) U/l, nach der DHB bei $82,2 \pm 35,1$ (min. 0,5, max. 391) U/l. Die Mittelwerte unterscheiden sich bei $\alpha=0,05$ nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test, $p=0,313$). Allerdings lassen auch hier die wenigen extrem niedrigen Werte an eine falsch angegebene Einheit denken.

5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde mittels einer Fragebogenstudie erfasst, welche Patienten eine DHB als alternative Therapieform des Prostatakarzinoms durchführen. Anhand der Angaben konnte überprüft werden, welche dieser Patienten einer

-etablierten- kurativ intendierten Therapie zugänglich gewesen wären.

Im Rahmen der retrospektiven Untersuchung sollte neben der Erfassung der epidemiologischen Daten die Frage geklärt werden, wie der PSA-Wert unter der Therapie verläuft, und ob -und wenn ja, wann- es zu einem biochemischen Rezidiv kommt, sowie die Durchführung einer erneuten Therapie erfasst werden.

Ferner wurden mögliche Einflussfaktoren auf das primäre Ansprechen (Beeinflussung des PSA Wertes) der DHB untersucht (PSA-Wert bei Diagnose, Gleason-Score, vorherrschendes Gleason-Muster, TNM-Stadium).

5.1. Altersstruktur, Gesundheitszustand

Das Alter der von uns näher betrachteten 116 Patienten lag im Mittel bei $62,3 \pm 6,3$ Jahren, also deutlich unter dem mittleren Erkrankungsalter für das Prostatakarzinom von 70 Jahren [1].

Die bei Diagnosestellung gemessenen PSA-Werte waren im Mittel bei $11,62 \pm 11,36$ ng/ml (min. 1,76, max. 77,3), es wurden jedoch nur von 114 Patienten Angaben hierzu gemacht. 109 Patienten machten Angaben zum Gleason-Score, dieser lag im Durchschnitt bei $6,1 \pm 1,2$ (min. 3, max. 10).

Innerhalb unseres Kollektivs hatten 29,3 % der Patienten einen T1-Tumor, 24,1 % T2- sowie 8,6 % T3-Tumore. 37,9 % aller Patienten machten allerdings keine Angaben zum T-Stadium bei Diagnose.

Der überwiegende Anteil der Studienteilnehmer (99 Patienten, 87,6 %) gab bei der Erstbefragung an, körperlich voll belastbar und beschwerdefrei zu sein. Normale oder gering eingeschränkte Leistungsfähigkeit mit minimalen Krankheitssymptomen wurde von 10 der Teilnehmer (8,8 %) angegeben. Lediglich 4 Patienten (3,5 %) klagten über deutliche Einschränkungen mit unterschiedlich ausgeprägter Hilfsbedürftigkeit.

83,1 % der Befragten gaben keine oder eine milde erektile Dysfunktion an, nur 6,1 % klagten über eine moderate bis schwere Dysfunktion. Die European Male Ageing Study (EMAS) [28], eine aktuelle Multicenterstudie, berichtet von einer ED-Prävalenz um 30 % in einer Kohorte von 3369 Männern zwischen 40 und 79 Jahren mit einem mittleren Alter von 60 ± 11 Jahren. In der Subgruppe der 60 bis 69 Jahre alten Männer lag die ED-Prävalenz (moderate oder schwere ED) bei 38 %.

Mit Daten des „Global Online Sexuality Survey“ (GOSS) von 2011 zeigten Shaeer und Mitarbeiter [113] eine ED-Prävalenz von 37,7 % unter englischsprachigen Einwohnern der USA. Das Alter der 2022 teilnehmenden Männer lag bei $53 \pm 14,5$ Jahren.

Die ED-Prävalenz in unserem Patientengut liegt also mit 6,1 % deutlich unter den in aktuellen Studien abgebildeten Werten.

Unsere Daten spiegeln eine Patientengruppe mit gutem Allgemein- und Gesundheitszustand sowie einer überdurchschnittlichen erektilen Funktion im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung wieder, bei der in einem unterdurchschnittlich jungen Alter ein Prostatakarzinom diagnostiziert wurde. Lediglich 10 diagnostizierte Tumore (8,6 %) sind keine lokal begrenzten Prostatakarzinome, nach der aktuellen S3-Leitlinie [32] wären 7 Patienten in die low-risk, 50 in die intermediate-risk sowie 52 Patienten in die high-risk Gruppe eingeteilt worden. Diese Patienten wären nach Leitlinie mit kurativem Ansatz mittels radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie behandelt worden, ein nerverhaltendes Verfahren wäre nach den EAU-Guidelines für die 52 Patienten in der high-risk Gruppe nicht in Betracht gekommen. 25 Patienten (21,5 %) hätte nach Leitlinien auch eine Active Surveillance empfohlen werden können.

5.2. Nebenwirkungen

Die bei der DHB im Vordergrund stehenden Nebenwirkungen sind im Wesentlichen Libidoverlust, Impotenz, Hitzewallungen, Aktivitätsverlust, depressive Verstimmung sowie Muskel- und Gelenkschmerzen. Interessanterweise wurden nur sehr sporadisch cardiovaskuläre Nebenwirkungen angegeben. Während die unter DHB häufig vorkommenden Nebenwirkungen auch unter einer konventionellen Hormontherapie als sehr häufig berichtet werden, diskutieren neuere Studien [27, 44] vor allem die Problematik der deutlich erhöhten cardiovaskulären Risiken unter Hormontherapie im Hinblick auf einen nicht nachgewiesenen Nutzen bei lokal begrenzten Tumoren. Heidenreich [51] empfiehlt eine differenzierte Auswahl spezieller Patientenpopulationen mit günstigem Nutzen-Risiko-Verhältnis für diese Therapie.

Durch den retrospektiven Charakter unserer Studie und die subjektiven Antworten der Patienten bezüglich ihrer Nebenwirkungen ist ein direkter Vergleich der jeweiligen Ausprägungen mit anderen Therapieformen nicht sinnvoll möglich.

Die DHB wurde lediglich von zwei Patienten (1,7 % von 116) auf Grund von Nebenwirkungen abgebrochen, 18 Patienten (16,7 % von 108) haben die Erhaltungstherapie mit einem 5- α -Reduktasehemmer im weiteren Verlauf abgebrochen; die Gründe hierfür wurden nicht erfragt.

Bolla und Mitarbeiter [16] zeigten 2009 in einer Untersuchung zu externer Strahlentherapie und 3 Jahren adjuvanter Hormontherapie mit einem LHRH-Analagon und einem Antiandrogen eine Abbruchrate der Hormontherapie von insgesamt 15,8 %. Im Einzelnen brachen 4,7 % der Patienten wegen Nebenwirkungen ab, 2,9 % der Patienten gaben keine Gründe für den Abbruch an. 8,2 % der Patienten entschieden sich zum Abbruch der gesamten Therapie.

Die Abbruchrate der DHB in den ersten 13 Monaten auf Grund von Nebenwirkungen scheint im Vergleich zu konventioneller Hormontherapie niedriger zu sein, betrachtet man die gesamte Laufzeit der Therapie (also DHB und Erhaltungstherapie mit einem 5- α -Reduktasehemmer) sind die Abbruchraten allerdings ähnlich. Es ist sicher zu berücksichtigen, dass die Patienten, die sich aktiv für die DHB entschieden haben, auch eine hohe Compliance und Bereitschaft, die Therapie für 13 Monate durchzuführen, haben.

Eine posttherapeutische Harninkontinenz als Folge einer kurativen lokalen Therapie schränkt die Lebensqualität massiv ein. Potosky und Kollegen [97] zeigten bei 9,6 % der mit radikaler Prostatektomie behandelten und 3,5 % der bestrahlten Patienten 24 Monate nach Therapieende eine Harninkontinenz. 13,8 % der operierten und 2,3 % der bestrahlten Patienten gaben unwillkürlichen Urinverlust mindestens zweimal pro Tag an, 28,1 % der operativ versorgten Patienten trugen Einlagen. Erwartungsgemäß scheint hier die DHB einen Vorteil im Vergleich zur operativen Versorgung zu bieten. Nur 13 % der von uns befragten Patienten gaben gelegentlich oder häufig Miktionsprobleme an. Eine differenzierte Untersuchung dieser Problematik fand in unserer Studie allerdings nicht statt, die Fragebögen beinhalten lediglich zwei Fragen zu Miktionsproblemen, diese sind allgemein gehalten („Probleme beim Wasserlassen“, „Blasenentleerungsstörung bzw. Harnverhaltung“).

Nach dem Wiedererlangen der Kontinenz ist die erektile Dysfunktion der wichtigste die Lebensqualität einschränkende Faktor der Prostatakarzinomtherapie. Laut der aktuellen S3-Leitlinie [32] besteht bereits im Rahmen der fachspezifischen urologischen Rehabilitation nach kurativer lokaler Therapie ein ausgeprägter Behandlungsbedarf im Hinblick auf die ED. In der aktuellen EAU Leitlinie [50] wird die Inzidenz einer ED nach radikaler Prostatektomie mit 29-100 % angegeben. Durch die heute etablierten nervenschonenden Verfahren der radikalen Prostatektomie kann in spezialisierten Zentren von einer Inzidenz der therapiebedingten Impotenz von ca. 19-40 % ausgegangen werden [32]. 56 % der Patienten, die einem beidseitigem Erhalt der Gefäßnervenbündel unterzogen werden, sind ohne Hilfsmittel fähig Geschlechtsverkehr durchzuführen. Betrachtet man auch Patienten, die einer Therapie mit Phosphodiesteraseinhibitoren zugeführt wurden, so erreicht dieser Anteil bis zu 90 %.

Bei extern bestrahlten Patienten zeigten Hamilton und Kollegen [47], dass 43 % der vorher potenten Männer 24 Monate nach Therapie unter ED leiden. Andere Studien [13, 29, 131] geben 24 Monate nach Therapieende Werte zwischen 35 % und 60 % an. In unserem Studienkollektiv hat sich -wie berichtet- die Anzahl der sexuell nicht aktiven Patienten um den Faktor 5 erhöht, diese machten nach der Therapie 20,4 % der Patienten aus. Weitere 29,6 % der Patienten hatten eine signifikante ED (IIEF-5 < 17), vor der Therapie lag dieser Anteil bei lediglich 13,1 %. Bei den Patienten, die vor und nach der DHB befragt wurden, ergab sich auch 1 Jahr nach Therapieende

und unter Fortführung der Finasterid Maintenance eine hoch signifikante Verschlechterung gegenüber dem IIEF-5-Score vor der Therapie ($p < 0,001$).

Damit scheint die DHB -in Bezug auf unsere Studienpopulation- einer chirurgischen Therapie in einem spezialisierten Zentrum bezüglich der posttherapeutischen erektilen Funktion nicht überlegen zu sein.

5.3. PSA-Verlauf unter DHB und unter 5- α -Reduktasehemmer-Maintenance

Eine statistische Auswertung unserer Daten bezüglich des Ansprechverhaltens der DHB und des Zeitpunktes eines eventuellen biochemischen Progresses zeigte lediglich, dass ein initialer PSA-Wert unter 10 ng/ml mit einer signifikant längeren Zeit bis zu einem Rezidiv assoziiert ist ($p < 0,05$). Da durch den retrospektiven Charakter der Studie sehr unterschiedliche Beobachtungszeiten in dieser Gruppe vorlagen und über 50 % der Daten bei der Kaplan-Meier-Analyse zensiert wurden, ist diese Aussage nicht sicher zu verwerten [111].

Betrachtet man die Patienten der unter 4.9 eingeführten „Leibowitz-Gruppe“, so erreichen alle 61 Patienten nach durchschnittlich 4 Monaten einen PSA-Wert $\leq 0,1$ ng/ml. Soga und Kollegen [119] zeigten, dass ein PSA-Nadir $\leq 0,2$ ng/dl unter Hormontherapie bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom ein guter prognostischer Marker im Hinblick auf die Zeit bis zu einem biochemischen Rezidiv ist. Rodrigues und Kollegen [103] zeigten, dass bei Patienten mit einer Hormontherapie nach primärer lokaler Therapie (Radiatio oder Operation) ein PSA-Nadir über 0,2 ng/ml mit einer kürzeren Zeit zwischen biochemischem Rezidiv und karzinombedingtem Tod assoziiert ist. Die unter der von Leibowitz empfohlenen Therapie erreichten Nadirwerte könnten in diesem Zusammenhang also als prognostisch günstig gewertet werden.

Zu ähnlichen Ergebnissen wie Soga und Rodrigues kommen auch Hori und Kollegen [58] sowie eine koreanische Arbeitsgruppe [57], diese beiden Arbeiten beschreiben allerdings auch einen negativen Einfluss einer kurzen Zeit bis zum Erreichen des PSA-Nadir bezogen auf die Zeitspanne bis zu einem biochemischen Rezidiv. Choueiri und Kollegen [22] beschrieben dieses Phänomen bei Patienten mit metastasierten Karzinomen, hier war eine Zeitspanne bis zum Erreichen des PSA-Nadir unter 6 Monaten prognostisch ungünstig für das Überleben, allerdings nur in der Studienpopulation mit einem Nadirwert über 0,2 ng/ml. Bei Patienten mit einem günstigen PSA-Nadir unter 0,2 ng/ml zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen der Zeit bis zum Erreichen des Nadir und der Überlebenszeit.

Ältere Studien aus den 1980er und 1990er Jahren zeigten eher einen positiven Zusammenhang zwischen kurzer Zeit bis zum Erreichen des PSA-Nadir und dem Entstehen eines biochemischen Rezidivs [8, 26, 121].

Das primäre Ansprechen auf die DHB in unserer Gruppe erscheint mit nahezu 100 % exzellent, Ansprechraten für eine konventionelle Hormontherapie bei metastasierten Tumoren werden in der Literatur mit ca. 80 % angegeben [33].

Etzioni und Kollegen [39] zeigten 2005, dass unter kontinuierlicher Gabe von Finasterid der PSA-Wert bei Patienten ohne Karzinom kontinuierlich sinkt und daher ein von der Therapiedauer abhängiger Korrekturfaktor zur Beurteilung des absoluten PSA-Wertes erforderlich ist. Bei Patienten mit einem Karzinomnachweis war der PSA-Anstieg in der Finasterid-Gruppe vergleichbar mit der Placebo-Gruppe.

Allerdings wird unter Gabe von Finasterid bei intermittierender Hormontherapie eine deutliche Zunahme der PSA-Verdopplungszeit berichtet [74], dieser Effekt kommt vermutlich auch im Rahmen der DHB zum Tragen.

Sinnvoller als eine Definition des Rezidivs über einen PSA-Anstieg unter Therapie wäre sicherlich eine Definition über eine Tumorprogression und gegebenenfalls auch über Krankheitssymptome. Aktuelle Studien zur Effektivität von Therapien beziehen sich im Wesentlichen auf einen Überlebensvorteil oder auf verbesserte Lebensqualität durch Therapie, weniger auf die Zeit bis zu einem biochemischen Rezidiv. Pagliarulo und Kollegen [92] beschreiben diesbezüglich in einer Studie von 2012 keinen Benefit einer primären Hormontherapie bei Patienten mit lokal begrenzten Karzinomen, im Hinblick auf das krankheitsspezifische Überleben sehen sie Watchful Waiting und Hormontherapie als gleichwertig an. Beide Therapien scheinen einer radikalen Prostatektomie oder einer Strahlentherapie diesbezüglich unterlegen.

Wie von Mottet et al. [87] gezeigt, besteht hinsichtlich der krankheitsspezifischen Mortalität kein signifikanter Unterschied zwischen konventioneller und intermittierender Hormontherapie. Die DHB könnte daher -bei wie oben beschrieben ähnlichen Nebenwirkungen der DHB und der konventionellen Hormontherapie und bezogen auf die gute Ansprechrate und den von nahezu allen Patienten erreichten Nadir-PSA-Wert unter 0,1 ng/ml- eine Behandlungsalternative darstellen, da sie im

Sinne einer intermittierenden Therapie bei einem biochemischen Progress erneut durchgeführt werden könnte.

Einen Vergleich der Effektivität bzw. des Nutzen-Risiko-Verhältnisses zwischen der DHB und einer intermittierenden Hormontherapie können wir mit unseren Daten nicht anstellen, da durch die retrospektive Befragung keinerlei Informationen über das krankheitsspezifische Überleben bei der DHB vorliegen.

5.4. Vergleich zur Leibowitz-Publikation

Unser Patientengut wurde in Tabelle 11 dem der Studie von Robert Leibowitz aus dem Jahr 2001 gegenübergestellt [71].

Parameter		Leibowitz 2001	Homburg 2009
Alter	Durchschnitt	67	62,3
	Standardabw.	0,8	6,3
	min.	51	42
	max.	86	77
	N	110	116
Gleason-Score	Durchschnitt	6,6	6,1
	Standardabw.	0,1	1,2
	min.	4	3
	max.	10	10
	N	110	109
PSA bei Diagnose	Durchschnitt	13,2	11,62
	Standardabw.	1,2	11,36
	min.	0,39	1,76
	max.	100	77,3
	N	110	114
Testosteron bei Diagnose	Durchschnitt	3,73	23,1
	Standardabw.	--	--
	min.	1,54	0,2
	max.	8,19	340
	N	54	59

Tabelle 11: Vergleich Leibowitz 2001 - Homburg 2009

Die Patienten der Leibowitz-Gruppe waren im Mittel älter, hatten einen diskret ungünstigeren Gleason-Score und einen etwas höheren PSA-Wert bei Diagnosestellung.

Innerhalb unseres Kollektivs hatten 29,3 % der Patienten einen T1-Tumor, 24,1 % T2- sowie 8,6 % T3-Tumore. 37,9 % aller Patienten gaben allerdings kein T-Stadium bei Diagnose an; nur auf die Patienten bezogen, die Angaben machten, waren dies entsprechend 47,2 % T1, 38,9 % T2 und 13,9 % T3 Tumore.

Bei Leibowitz wurden 44 % mit T1c, 40 % mit T2 und 16 % mit T2a/T3 klassifiziert.

In der Zusammenschau dieser Daten bildet unser Kollektiv also jüngere Patienten mit günstigeren Prognosen ab. Die Gruppe ist allerdings insgesamt heterogener, die Streuung der Daten deutlich größer.

31,3 % (35 von 112) unserer Patienten haben nach Beendigung der DHB eine weitere Therapie durchgeführt, 16 von diesen Patienten wählten erneut die DHB als

Therapie (mittlere follow-up Zeit 4,7 Jahre). Bei Leibowitz mussten zum Zeitpunkt der ersten Veröffentlichung bei keinem Patienten weitere Therapien eingeleitet werden, die follow-up-Zeit war hier allerdings kürzer als in unserer Studie. Lediglich eine Subgruppe von 57 Patienten hatte eine follow-up Zeit von 4,6 Jahren ohne Notwendigkeit einer erneuten Therapie. In einem auf dem Annual Meeting der ASCO 2011 in Chicago vorgestellten Abstract [106] wurden allerdings neuere Daten präsentiert. Bei einem medianen follow-up von 94 Monaten mussten 23,6 % der Patienten (47 von inzwischen 199 Patienten) einer weiteren Therapie zugeführt werden. 21 Patienten wurden zusätzlich entweder mit einer „low-dose-chemotherapy“ (Taxotere, Emcyt, Carboplatin), erneuter Hormontherapie oder mit Revlimid bzw. Thalidomid behandelt. 31 Patienten unterzogen sich zwei oder mehr Zyklen einer Hormontherapie, 17 Patienten entschieden sich für eine lokale Therapieoption. Nach einer medianen follow-up Zeit von 126 Monaten wird eine krankheitsspezifische Überlebensrate von 98,5 % angegeben.

Rider und Kollegen untersuchten Daten des National Prostate Cancer Register of Sweden (NPCR) von 76437 Patienten [102], die sich keiner kurativen Therapie unterzogen. Hier zeigte sich eine karzinombedingte 10-Jahres Mortalitätsrate von 3 % bei Patienten unter 65 Jahren in der low- und intermediate-risk-Gruppe. Dies bestätigt die Ergebnisse von Abdollah und Kollegen [2], die eine 10-Jahres Mortalitätsrate bei Watchful Waiting von 4 % bei Patienten unter 59 Jahren und von 5 % bei Patienten zwischen 60 und 69 Jahren beschreiben. Die von Leibowitz selektierte Patientengruppe weist also per se ein sehr günstiges Profil im Hinblick auf den Krankheitsverlauf auf, die Ergebnisse der DHB wirken gegenüber Watchful Waiting nicht wesentlich besser.

5.5. Weg zur DHB

Ein weiterer interessanter Gesichtspunkt bei der Datenauswertung war der Weg des Patienten zur Therapieentscheidung.

Nur zwei Patienten wurden durch ihren Hausarzt und lediglich 7 Patienten durch ihren behandelnden Urologen auf die DHB aufmerksam gemacht. 18 Patienten erfuhr durch Zeitschriften von der Therapie, 19 Patienten wurden durch Bekannte informiert.

59 Patienten informierten sich über das Internet, die meisten Patienten (76) haben von der Therapie durch Selbsthilfegruppen erfahren. In aktueller Literatur stellt sich dieses Verhältnis -für die „Allgemeinbevölkerung“- anders dar. Ramsey und Kollegen untersuchten in der „Prostate CAncer Therapy Selection Study (PCATS)“ [99] 1403 Patienten bezüglich ihrer Therapiewahl und ihrer Informationsquellen im Hinblick auf -unter anderem- epidemiologische Faktoren. Hierbei zeigte sich, dass 97 % der Patienten über ihren behandelnden Arzt zu ihrer jeweiligen Therapie fanden, 76 % über Literatur, 67 % über Bekannte und lediglich 58 % über das Internet. Allerdings beschreiben die Autoren, dass besonders junge Patienten und Patienten mit höherem Bildungsstand das Internet als Rechercheplattform nutzen, weiter war das Internet das bevorzugte Medium von Patienten, die mehrere Therapieoptionen in Erwägung zogen. Informationen durch Selbsthilfegruppen, entweder in Online-Foren oder durch Selbsthilfegruppe vor Ort, lagen nur bei 18 % bzw. 13 %, laut Ramsay und Kollegen am ehesten durch einen Fokus der Selbsthilfegruppen auf Krankheitsbewältigung statt Therapiefindung.

Diese Werte finden sich auch in einer 2012 veröffentlichten Studie von Sidana und Kollegen [114] mit 488 Patienten unter 50 Jahren, hier gaben 96 % ihren Urologen als Informationsquelle an, 58 % das Internet und 41 % ihren Hausarzt oder einen anderen Arzt.

Dem gegenüber stehen ältere Studien aus Kanada [94], Australien [122] und den USA [46], in denen die Patienten das Internet nur zu 28,3 % [94], 40 % [122] bzw 33 % [46] als Quellen angaben. Diese Studien untersuchten allerdings auch aus älteren Patienten bestehende Kollektive.

Während in der heutigen Zeit -im Rahmen einer vermehrten Nutzung und einer Durchsetzung des Alltages- das Internet für den mündigen Patienten als primäre

Informationsquelle logisch erscheint (in unserem Kollektiv 50,9 %), überrascht die Spitzenstellung der Selbsthilfegruppen. Allerdings könnte hier auch eine verzerrte Wiedergabe der realen Situation durch die Vorselektion der Studienteilnehmer vorliegen. Immerhin wurden die Patienten basierend auf einer Datenbank einer Selbsthilfegruppe angeschrieben. Nichtsdestotrotz darf die Bedeutung von Selbsthilfegruppen bei der Therapiewahl von Patienten nicht unterschätzt werden und in gleicher Weise müssen sich auch Selbsthilfegruppen dieser Bedeutung bewusst sein.

Besonders erwähnenswert ist die Tatsache, dass aus unserem Kollektiv nur 7,8 % der Patienten durch ihren Urologen oder Hausarzt zur DHB kamen, wie beschrieben wählen normalerweise 96-97 % der Patienten die von ihrem Arzt empfohlene Therapieform. Die Wahl der DHB beinhaltet in unserem Kollektiv scheinbar die bewusste Entscheidung gegen ärztlich empfohlene, leitliniengerechte Therapien. Es lässt sich vermuten, dass die von der DHB erhoffte nebenwirkungsarme Heilung unter Erhalt der erektilen Funktion und der Libido für diese jungen und sexuell potenten Patienten bei der Wahl der Therapie ausschlaggebend war.

5.6. Kritik an der vorgelegten Arbeit

Durch den retrospektiven Charakter der Studie war es uns nicht möglich, die Zeitpunkte der Laborkontrollen, die gemessenen Parameter oder die Einheiten in denen die Werte gemessen wurden zu bestimmen. Aus diesem Grund konnten sowohl die Werte für alkalische Phosphatase als auch -im besonderen Maße- der Testosteronspiegel nicht ausgewertet werden. Angaben zum TNM-Stadium waren ebenso lückenhaft wie zu den Ergebnissen der Stanzbiopsien. Eine bessere Erfassung dieser Daten wäre nur über direkte Kontakte zu den behandelnden Ärzten möglich. Des Weiteren ergibt sich aus dem Studiendesign, dass keine Aussagen zum krankheitsspezifischen Überleben gemacht werden können. Bei der Beurteilung der in dieser Studie ermittelten Ergebnisse muss darüber hinaus bedacht werden, dass bereits die Auswahl der Teilnehmer aus einer Selbsthilfegruppe ein selection bias darstellt. Weiterhin besteht bei einer Rücklaufquote von 47,2 % der Fragebögen auch die Möglichkeit, dass unzufriedene Patienten oder solche mit schlechtem Ansprechverhalten auf die Therapie nicht an der Studie teilgenommen haben und daher die Ergebnisse insgesamt positiver ausfielen.

6. Literatur

1. *Krebs in Deutschland 2007/2008*. 8. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe 2012, Berlin: Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
2. Abdollah, F., Sun, M., Thuret, R., Jeldres, C., Tian, Z., Briganti, A., Shariat, S. F., Perrotte, P., Rigatti, P., Montorsi, F., Karakiewicz, P. I., *A competing-risks analysis of survival after alternative treatment modalities for prostate cancer patients: 1988-2006*. Eur Urol, 2011. 59(1): p. 88-95.
3. Agarwal, D. K., Costello, A. J., Peters, J., Sikaris, K., Crowe, H., *Differential response of prostate specific antigen to testosterone surge after luteinizing hormone-releasing hormone analogue in prostate cancer and benign prostatic hyperplasia*. BJU Int, 2000. 85(6): p. 690-5.
4. Ahn, J., Peters, U., Albanes, D., Purdue, M. P., Abnet, C. C., Chatterjee, N., Horst, R. L., Hollis, B. W., Huang, W. Y., Shikany, J. M., Hayes, R. B., *Serum vitamin D concentration and prostate cancer risk: a nested case-control study*. J Natl Cancer Inst, 2008. 100(11): p. 796-804.
5. Albertsen, P. C., Hanley, J. A., Gleason, D. F., Barry, M. J., *Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer*. Jama, 1998. 280(11): p. 975-80.
6. Albertsen, P. C., Hanley, J. A., Murphy-Setzko, M., *Statistical considerations when assessing outcomes following treatment for prostate cancer*. J Urol, 1999. 162(2): p. 439-44.
7. Anderson, J., *The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer*. BJU Int, 2003. 91(5): p. 455-61.
8. Arai, Y., Yoshiki, T., Yoshida, O., *Prognostic significance of prostate specific antigen in endocrine treatment for prostatic cancer*. J Urol, 1990. 144(6): p. 1415-9.
9. Aus, G., Ahlgren, G., Bergdahl, S., Hugosson, J., *Infection after transrectal core biopsies of the prostate--risk factors and antibiotic prophylaxis*. Br J Urol, 1996. 77(6): p. 851-5.
10. Aus, G., Bergdahl, S., Hugosson, J., Lodding, P., Pihl, C. G., Pileblad, E., *Outcome of laterally directed sextant biopsies of the prostate in screened males aged*

50--66 years. *Implications for sampling order.* Eur Urol, 2001. 39(6): p. 655-60; discussion 661.

11. Bagshaw, M. A., *Definitive radiotherapy in carcinoma of the prostate.* Jama, 1969. 210(2): p. 326-7.

12. Bahnson, R. R., Hanks, G. E., Huben, R. P., Kantoff, P., Kozlowski, J. M., Kuettel, M., Lange, P. H., Logothetis, C., Pow-Sang, J. M., Roach, M., 3rd, Sandler, H., Scardino, P. T., Taylor, R. J., Urban, D. A., Walsh, P. C., Wilson, T. G., *NCCN Practice Guidelines for Prostate Cancer.* Oncology (Williston Park), 2000. 14(11A): p. 111-9.

13. Beard, C. J., Lamb, C., Buswell, L., Schneider, L., Probert, K. J., Gladstone, D., D'Amico, A., Kaplan, I., *Radiation-associated morbidity in patients undergoing small-field external beam irradiation for prostate cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998. 41(2): p. 257-62.

14. Beerlage, H. P., Thuroff, S., Madersbacher, S., Zlotta, A. R., Aus, G., de Reijke, T. M., de la Rosette, J. J., *Current status of minimally invasive treatment options for localized prostate carcinoma.* Eur Urol, 2000. 37(1): p. 2-13.

15. Bill-Axelson, A., Holmberg, L., Ruutu, M., Haggman, M., Andersson, S. O., Bratell, S., Spangberg, A., Busch, C., Nordling, S., Garmo, H., Palmgren, J., Adami, H. O., Norlen, B. J., Johansson, J. E., *Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer.* N Engl J Med, 2005. 352(19): p. 1977-84.

16. Bolla, M., de Reijke, T. M., Van Tienhoven, G., Van den Bergh, A. C., Oddens, J., Poortmans, P. M., Gez, E., Kil, P., Akdas, A., Soete, G., Kariakine, O., van der Steen-Banasik, E. M., Musat, E., Pierart, M., Mauer, M. E., Collette, L., *Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer.* N Engl J Med, 2009. 360(24): p. 2516-27.

17. Bonhomme, C., Choquenot, C., Coloby, P., Dufour, B., Lachand, A., Levallois, M., Reboul, F., Robert, H., Thibault, P., Thirault, M., Timbal, Y., *[Radiotherapy of localized prostatic cancer: follow-up of 48 patients. G.C.C.P. (Cooperative Group for the Study of Prostatic Cancer)].* Ann Urol (Paris), 2000. 34(1): p. 32-8.

18. Börgermann C, Rübben H, *Früherkennung des Prostatakarzinoms.* Deutsches Ärzteblatt, 2006. 103(37).

19. Breslow, N., Chan, C. W., Dhom, G., Drury, R. A., Franks, L. M., Gellei, B., Lee, Y. S., Lundberg, S., Sparke, B., Sternby, N. H., Tulinius, H., *Latent carcinoma of*

- prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. Int J Cancer, 1977. 20(5): p. 680-8.*
20. Bruwer, G., Heyns, C. F., Allen, F. J., *Influence of local tumour stage and grade on reliability of serum prostate-specific antigen in predicting skeletal metastases in patients with adenocarcinoma of the prostate. Eur Urol, 1999. 35(3): p. 223-7.*
 21. Catalona, W. J., Partin, A. W., Finlay, J. A., Chan, D. W., Rittenhouse, H. G., Wolfert, R. L., Woodrum, D. L., *Use of percentage of free prostate-specific antigen to identify men at high risk of prostate cancer when PSA levels are 2.51 to 4 ng/mL and digital rectal examination is not suspicious for prostate cancer: an alternative model. Urology, 1999. 54(2): p. 220-4.*
 22. Choueiri, T. K., Xie, W., D'Amico, A. V., Ross, R. W., Hu, J. C., Pomerantz, M., Regan, M. M., Taplin, M. E., Kantoff, P. W., Sartor, O., Oh, W. K., *Time to prostate-specific antigen nadir independently predicts overall survival in patients who have metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated with androgen-deprivation therapy. Cancer, 2009. 115(5): p. 981-7.*
 23. Chybowski, F. M., Keller, J. J., Bergstralh, E. J., Oesterling, J. E., *Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: prostate specific antigen is superior to all other clinical parameters. J Urol, 1991. 145(2): p. 313-8.*
 24. Colella, J., Scrofine, S., Galli, B., Knorr-Mulder, C., Gejerman, G., Scheuch, J., Lanteri, V., Siegel, A., Levey, S., Watson, R., Block, M., Sawczuk, I., *Prostate HDR radiation therapy: a comparative study evaluating the effectiveness of pain management with peripheral PCA vs. PCEA. Urol Nurs, 2006. 26(1): p. 57-61.*
 25. Collins, G. N., Lloyd, S. N., Hehir, M., McKelvie, G. B., *Multiple transrectal ultrasound-guided prostatic biopsies--true morbidity and patient acceptance. Br J Urol, 1993. 71(4): p. 460-3.*
 26. Cooper, E. H., Armitage, T. G., Robinson, M. R., Newling, D. W., Richards, B. R., Smith, P. H., Denis, L., Sylvester, R., *Prostatic specific antigen and the prediction of prognosis in metastatic prostatic cancer. Cancer, 1990. 66(5 Suppl): p. 1025-8.*
 27. Corona, G., Gacci, M., Baldi, E., Mancina, R., Forti, G., Maggi, M., *Androgen deprivation therapy in prostate cancer: focusing on sexual side effects. J Sex Med, 2012. 9(3): p. 887-902.*

28. Corona, G., Lee, D. M., Forti, G., O'Connor, D. B., Maggi, M., O'Neill, T. W., Pendleton, N., Bartfai, G., Boonen, S., Casanueva, F. F., Finn, J. D., Giwercman, A., Han, T. S., Huhtaniemi, I. T., Kula, K., Lean, M. E., Punab, M., Silman, A. J., Vanderschueren, D., Wu, F. C., *Age-related changes in general and sexual health in middle-aged and older men: results from the European Male Ageing Study (EMAS)*. J Sex Med, 2010. 7(4 Pt 1): p. 1362-80.
29. Crook, J., Esche, B., Futter, N., *Effect of pelvic radiotherapy for prostate cancer on bowel, bladder, and sexual function: the patient's perspective*. Urology, 1996. 47(3): p. 387-94.
30. Denis, L., Morton, M. S., Griffiths, K., *Diet and its preventive role in prostatic disease*. Eur Urol, 1999. 35(5-6): p. 377-87.
31. Desmond, A. D., Arnold, A. J., Hastie, K. J., *Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia. Technique, results and implications*. Br J Urol, 1988. 61(2): p. 143-5.
32. e.V., Deutsche Gesellschaft für Urologie, *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms*. 2009.
33. Ebert T, Altwein J, Wirth M, *Primäre Hormontherapie beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom*. Deutsches Ärzteblatt, 2001. 98(5): p. 255-259.
34. Ellis, W. J., Chetner, M. P., Preston, S. D., Brawer, M. K., *Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography*. J Urol, 1994. 152(5 Pt 1): p. 1520-5.
35. Enlund, A., Pedersen, K., Boeryd, B., Varenhorst, E., *Transrectal ultrasonography compared to histopathological assessment for local staging of prostatic carcinoma*. Acta Radiol, 1990. 31(6): p. 597-600.
36. Epstein, J. I., Allsbrook, W. C., Jr., Amin, M. B., Egevad, L. L., *The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma*. Am J Surg Pathol, 2005. 29(9): p. 1228-42.
37. Epstein, J. I., Allsbrook, W. C., Jr., Amin, M. B., Egevad, L. L., *Update on the Gleason grading system for prostate cancer: results of an international consensus conference of urologic pathologists*. Adv Anat Pathol, 2006. 13(1): p. 57-9.
38. Eskicorapci, S. Y., Baydar, D. E., Akbal, C., Sofikerim, M., Gunay, M., Ekici, S., Ozen, H., *An extended 10-core transrectal ultrasonography guided prostate biopsy*

- protocol improves the detection of prostate cancer.* Eur Urol, 2004. 45(4): p. 444-8; discussion 448-9.
39. Etzioni, R. D., Howlader, N., Shaw, P. A., Ankerst, D. P., Penson, D. F., Goodman, P. J., Thompson, I. M., *Long-term effects of finasteride on prostate specific antigen levels: results from the prostate cancer prevention trial.* J Urol, 2005. 174(3): p. 877-81.
 40. Fahmy, W. E. , Bissada, N. K., *Cryosurgery for prostate cancer.* Arch Androl, 2003. 49(5): p. 397-407.
 41. Gademann, G., *[Radiotherapy of prostatic cancer].* Radiologe, 1994. 34(3): p. 134-43.
 42. Gleason, D. F., *Classification of prostatic carcinomas.* Cancer Chemother Rep, 1966. 50(3): p. 125-8.
 43. Griebeling, T. L. , Williams, R. D., *Staging of incidentally detected prostate cancer: role of repeat resection, prostate-specific antigen, needle biopsy, and imaging.* Semin Urol Oncol, 1996. 14(3): p. 156-64.
 44. Grossmann, M. , Zajac, J. D., *Androgen deprivation therapy in men with prostate cancer: how should the side effects be monitored and treated?* Clin Endocrinol (Oxf), 2011. 74(3): p. 289-93.
 45. Guillonneau, B., Cathelineau, X., Barret, E., Rozet, F., Vallancien, G., *Laparoscopic radical prostatectomy: technical and early oncological assessment of 40 operations.* Eur Urol, 1999. 36(1): p. 14-20.
 46. Hall, J. D., Boyd, J. C., Lippert, M. C., Theodorescu, D., *Why patients choose prostatectomy or brachytherapy for localized prostate cancer: results of a descriptive survey.* Urology, 2003. 61(2): p. 402-7.
 47. Hamilton, A. S., Stanford, J. L., Gilliland, F. D., Albertsen, P. C., Stephenson, R. A., Hoffman, R. M., Eley, J. W., Harlan, L. C., Potosky, A. L., *Health outcomes after external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study.* J Clin Oncol, 2001. 19(9): p. 2517-26.
 48. Han, K. R. , Belldegrun, A. S., *Third-generation cryosurgery for primary and recurrent prostate cancer.* BJU Int, 2004. 93(1): p. 14-8.
 49. Heidenreich, A., Aus, G., Bolla, M., Joniau, S., Matveev, V. B., Schmid, H. P., Zattoni, F., *EAU guidelines on prostate cancer.* Eur Urol, 2008. 53(1): p. 68-80.

50. Heidenreich, A; Bastian, P.J.; Bellmunt, J.; Bolla, M.; Joniau, S.; Mason, M.D.; Matveev, V.; Mottet, N.; van der Kwast, T.H.; Wiegel, T.; Zattoni, F., *Guidelines on Prostate Cancer*, Urology, European Association of, Editor 2013.
51. Heidenreich, Axel, *Current Approach to Androgen Deprivation Therapy in Patients With Advanced Prostate Cancer*. European Urology Supplements, 2010. 9(11): p. 776-781.
52. Helpap, B., *The biological significance of atypical hyperplasia of the prostate*. Virchows Arch A Pathol Anat Histol, 1980. 387(3): p. 307-17.
53. Hiltz, H., *Molecular forms of prostate-specific antigen and their clinical significance*. Urologe A, 1995. 34(4): p. 275-82.
54. Hiort O., Holterhus P.-M., Sinnecker G., Kruse K., *Androgenresistenzsyndrome - Klinische und molekulare Grundlagen*. Deutsches Ärzteblatt, 1999. 96(11): p. 6.
55. Hocht, S., Wiegel, T., Schostak, M., Hinkelbein, W., *Adjuvant and salvage radiotherapy after radical prostatectomy*. Onkologie, 2002. 25(3): p. 201-6.
56. Hoffman, R. M., Gilliland, F. D., Eley, J. W., Harlan, L. C., Stephenson, R. A., Stanford, J. L., Albertson, P. C., Hamilton, A. S., Hunt, W. C., Potosky, A. L., *Racial and ethnic differences in advanced-stage prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study*. J Natl Cancer Inst, 2001. 93(5): p. 388-95.
57. Hong, S. Y., Cho, D. S., Kim, S. I., Ahn, H. S., Kim, S. J., *Prostate-specific antigen nadir and time to prostate-specific antigen nadir following maximal androgen blockade independently predict prognosis in patients with metastatic prostate cancer*. Korean J Urol, 2012. 53(9): p. 607-13.
58. Hori, S., Jabbar, T., Kachroo, N., Vasconcelos, J. C., Robson, C. N., Gnanapragasam, V. J., *Outcomes and predictive factors for biochemical relapse following primary androgen deprivation therapy in men with bone scan negative prostate cancer*. J Cancer Res Clin Oncol, 2011. 137(2): p. 235-41.
59. Huggins, C. , Stevens, RE. ,Hodges, CV. , *Studies on prostate cancer. II. The effect of castration on advanced carcinoma of the prostate gland*. Arch Surg, 1941. 43: p. 209-223.
60. Huggins, C. , Hodges, C. V., *Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate*. 1941. J Urol, 2002. 168(1): p. 9-12.

61. Iversen, P., *Antiandrogen monotherapy: indications and results*. Urology, 2002. 60(3 Suppl 1): p. 64-71.
62. Jakse, G., Manegold, E., Reineke, T., Borchers, H., Brehmer, B., Wolff, J. M., Mittermayer, C., *[Expanded, radical perineal prostatectomy]*. Urologe A, 2000. 39(5): p. 455-62.
63. Jung, K., Brux, B., Lein, M., Knabich, A., Sinha, P., Rudolph, B., Schnorr, D., Loening, S. A., *Determination of alpha1-antichymotrypsin-PSA complex in serum does not improve the differentiation between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer compared with total PSA and percent free PSA*. Urology, 1999. 53(6): p. 1160-7; discussion 1167-8.
64. Karnofsky, DA. , Burchenal, JH. , *The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer*, in *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*, MacLeod, CM., Editor 1949, Columbia Univ. Press. p. 196.
65. Kemp, P. M., Maguire, G. A., Bird, N. J., *Which patients with prostatic carcinoma require a staging bone scan?* Br J Urol, 1997. 79(4): p. 611-4.
66. Kolonel, L. N., Altshuler, D., Henderson, B. E., *The multiethnic cohort study: exploring genes, lifestyle and cancer risk*. Nat Rev Cancer, 2004. 4(7): p. 519-27.
67. Kuriyama, M., Obata, K., Miyagawa, Y., Nishikawa, E., Koide, T., Takeda, A., Komeda, Y., Kanbayashi, T., Nakano, M., Miyake, K., *Serum prostate-specific antigen values for the prediction of clinical stage and prognosis in patients with prostate cancer: an analysis of 749 cases*. Int J Urol, 1996. 3(6): p. 462-7.
68. Lance, R. S., Freidrichs, P. A., Kane, C., Powell, C. R., Pulos, E., Moul, J. W., McLeod, D. G., Cornum, R. L., Brantley Thrasher, J., *A comparison of radical retropubic with perineal prostatectomy for localized prostate cancer within the Uniformed Services Urology Research Group*. BJU Int, 2001. 87(1): p. 61-5.
69. Lee, N., Fawaaz, R., Olsson, C. A., Benson, M. C., Petrylak, D. P., Schiff, P. B., Bagiella, E., Singh, A., Ennis, R. D., *Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a radionuclide bone scan? An analysis based on 631 patients*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. 48(5): p. 1443-6.
70. Leibowitz, R. L., *The Demise of the (Fool's) Gold Standard; The Rise of the Platinum and Diamond Standard*, 2008: <http://www.compassionateoncology.org>. p. 15.

71. Leibowitz, R. L. , Tucker, S. J., *Treatment of localized prostate cancer with intermittent triple androgen blockade: preliminary results in 110 consecutive patients.* Oncologist, 2001. 6(2): p. 177-82.
72. Lein, M., Jung, K., Brux, B., Knabich, A., Sinha, P., Schnorr, D.,Loening, S. A., *Re: Free and complexed prostate specific antigen in the differentiation of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: studies in serum and plasma samples.* J Urol, 1999. 162(2): p. 502-3.
73. Li, M. C., Kanwal, G.,Kim, R. H., *Prostatic tumor acid phosphatase production. Influence of antineoplastic agents.* Urology, 1973. 1(3): p. 221-5.
74. Locke, J. A. , Bruchovsky, N., *Prostate cancer: finasteride extends PSA doubling time during intermittent hormone therapy.* Can J Urol, 2010. 17(3): p. 5162-9.
75. Locke, J. A., Guns, E. S., Lubik, A. A., Adomat, H. H., Hendy, S. C., Wood, C. A., Ettinger, S. L., Gleave, M. E.,Nelson, C. C., *Androgen levels increase by intratumoral de novo steroidogenesis during progression of castration-resistant prostate cancer.* Cancer Res, 2008. 68(15): p. 6407-15.
76. Lopez, M., Montes De Oca, L., Bernardo, N., Scorticati, C., Jr., Suarez, P., Bencardino, F., De Lasa, T., Sotero Falco, E., Coimbra, F.,Scorticati, C., *Correlation between specific prostatic antigen and findings with total body bone scintigraphy.* Arch Esp Urol, 1996. 49(9): p. 953-5.
77. Madersbacher, S. , Marberger, M., *High-energy shockwaves and extracorporeal high-intensity focused ultrasound.* J Endourol, 2003. 17(8): p. 667-72.
78. Mai, K. T., Isotalo, P. A., Green, J., Perkins, D. G., Morash, C.,Collins, J. P., *Incidental prostatic adenocarcinomas and putative premalignant lesions in TURP specimens collected before and after the introduction of prostate-specific antigen screening.* Arch Pathol Lab Med, 2000. 124(10): p. 1454-6.
79. Makridakis, N., Ross, R. K., Pike, M. C., Chang, L., Stanczyk, F. Z., Kolonel, L. N., Shi, C. Y., Yu, M. C., Henderson, B. E.,Reichardt, J. K., *A prevalent missense substitution that modulates activity of prostatic steroid 5alpha-reductase.* Cancer Res, 1997. 57(6): p. 1020-2.
80. Marshall, J. R., *High-grade prostatic intraepithelial neoplasia as an exposure biomarker for prostate cancer chemoprevention research.* IARC Sci Publ, 2001. 154: p. 191-8.

81. McLeod, D. G., *Hormonal therapy: historical perspective to future directions*. Urology, 2003. 61(2 Suppl 1): p. 3-7.
82. Memmelaar, J., *Total prostatovesiculectomy; retropubic approach*. J Urol, 1949. 62(3): p. 340-8.
83. Meyer, F., Bairati, I., Shadmani, R., Fradet, Y., Moore, L., *Dietary fat and prostate cancer survival*. Cancer Causes Control, 1999. 10(4): p. 245-51.
84. Montgomery, R. B., Mostaghel, E. A., Vessella, R., Hess, D. L., Kalhorn, T. F., Higano, C. S., True, L. D., Nelson, P. S., *Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth*. Cancer Res, 2008. 68(11): p. 4447-54.
85. Mostofi, F. K., *Grading of prostatic carcinoma*. Cancer Chemother Rep, 1975. 59(1): p. 111-7.
86. Mostofi, F. K., Davis, C. J., Jr., Sesterhenn, I. A., *Pathology of carcinoma of the prostate*. Cancer, 1992. 70(1 Suppl): p. 235-53.
87. Mottet, N., Van Damme, J., Loulidi, S., Russel, C., Leitenberger, A., Wolff, J. M., *Intermittent hormonal therapy in the treatment of metastatic prostate cancer: a randomized trial*. BJU Int, 2012. 110(9): p. 1262-9.
88. Muir, C. S., Nectoux, J., Staszewski, J., *The epidemiology of prostatic cancer. Geographical distribution and time-trends*. Acta Oncol, 1991. 30(2): p. 133-40.
89. O'Donoghue, J. M., Rogers, E., Grimes, H., McCarthy, P., Corcoran, M., Bredin, H., Given, H. F., *A reappraisal of serial isotope bone scans in prostate cancer*. Br J Radiol, 1993. 66(788): p. 672-6.
90. Oh, W. K., *The evolving role of estrogen therapy in prostate cancer*. Clin Prostate Cancer, 2002. 1(2): p. 81-9.
91. Okihara, K., Cheli, C. D., Partin, A. W., Fritche, H. A., Chan, D. W., Sokoll, L. J., Brawer, M. K., Schwartz, M. K., Vessella, R. L., Loughlin, K. R., Johnston, D. A., Babaian, R. J., *Comparative analysis of complexed prostate specific antigen, free prostate specific antigen and their ratio in detecting prostate cancer*. J Urol, 2002. 167(5): p. 2017-23; discussion 2023-4.
92. Pagliarulo, V., Bracarda, S., Eisenberger, M. A., Mottet, N., Schroder, F. H., Sternberg, C. N., Studer, U. E., *Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer*. Eur Urol, 2012. 61(1): p. 11-25.

93. Partin, A. W., Mangold, L. A., Lamm, D. M., Walsh, P. C., Epstein, J. I., Pearson, J. D., *Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium*. Urology, 2001. 58(6): p. 843-8.
94. Pautler, Stephen E., Tan, James K., Dugas, Geoff R., Pus, Nancy, Ferri, Melanie, Hardie, W. Robert, Chin, Joseph L., *Use of the internet for self-education by patients with prostate cancer*. Urology, 2001. 57(2): p. 230-233.
95. Penner, D. W., *An overview of the College of American Pathologists' programs in surgical pathology and cytopathology. Data summary of diagnostic performance in cervical cytopathology*. Acta Cytol, 1989. 33(4): p. 439-42.
96. Polascik, T. J., Oesterling, J. E., Partin, A. W., *Prostate specific antigen: a decade of discovery--what we have learned and where we are going*. J Urol, 1999. 162(2): p. 293-306.
97. Potosky, A. L., Legler, J., Albertsen, P. C., Stanford, J. L., Gilliland, F. D., Hamilton, A. S., Eley, J. W., Stephenson, R. A., Harlan, L. C., *Health outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study*. J Natl Cancer Inst, 2000. 92(19): p. 1582-92.
98. Quinn M Babb P, *Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality*. BJU Int, 2002. 90(2): p. 162-173.
99. Ramsey, S. D., Zeliadt, S. B., Arora, N. K., Potosky, A. L., Blough, D. K., Hamilton, A. S., Van Den Eeden, S. K., Oakley-Girvan, I., Penson, D. F., *Access to information sources and treatment considerations among men with local stage prostate cancer*. Urology, 2009. 74(3): p. 509-15.
100. Ray, G. R., Cassady, J. R., Bagshaw, M. A., *Definitive radiation therapy of carcinoma of the prostate. A report on 15 years of experience. 1973*. J Urol, 2002. 167(2 Pt 2): p. 990-8.
101. Rees, J., Patel, B., MacDonagh, R., Persad, R., *Cryosurgery for prostate cancer*. BJU Int, 2004. 93(6): p. 710-4.
102. Rider, J. R., Sandin, F., Andren, O., Wiklund, P., Hugosson, J., Stattin, P., *Long-term Outcomes Among Noncuratively Treated Men According to Prostate Cancer Risk Category in a Nationwide, Population-based Study*. Eur Urol, 2013. 63(1): p. 88-96.
103. Rodrigues, N. A., Chen, M. H., Catalona, W. J., Roehl, K. A., Richie, J. P., D'Amico, A. V., *Predictors of mortality after androgen-deprivation therapy in*

- patients with rapidly rising prostate-specific antigen levels after local therapy for prostate cancer. Cancer, 2006. 107(3): p. 514-20.*
104. Rorvik, J., Halvorsen, O. J., Servoll, E., Haukaas, S., *Transrectal ultrasonography to assess local extent of prostatic cancer before radical prostatectomy. Br J Urol, 1994. 73(1): p. 65-9.*
 105. Rosen, R. C., Cappelleri, J. C., Smith, M. D., Lipsky, J., Pena, B. M., *Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. Int J Impot Res, 1999. 11(6): p. 319-26.*
 106. Roundy J.N., Turner J.S., Leibowitz R. L., *Primary Triple Androgen Blockade followed by Finasteride Maintenance for clinically localized prostate cancer: Ten-year follow-up.*, in *ASCO-Meeting2011: Chicago.*
 107. Rozet, F., Galiano, M., Cathelineau, X., Barret, E., Cathala, N., Vallancien, G., *Extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy: a prospective evaluation of 600 cases. J Urol, 2005. 174(3): p. 908-11.*
 108. Rubben, H., Bex, A., Otto, T., *Systemic treatment of hormone refractory prostate cancer. World J Urol, 2001. 19(2): p. 99-110.*
 109. Sakr, W. A. , Partin, A. W., *Histological markers of risk and the role of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. Urology, 2001. 57(4 Suppl 1): p. 115-20.*
 110. Schally, A. V., *Luteinizing hormone-releasing hormone analogs: their impact on the control of tumorigenesis. Peptides, 1999. 20(10): p. 1247-62.*
 111. Schuller, J., *Die Tücken der Survival-Analyse bei zensierten Daten. Forum Med Suisse, 2010. 10(28-29): p. 486–487.*
 112. Schumacher, M., Thalmann, G. N., Studer, U. E., *[Radical prostatectomy in the treatment of organ confined prostate cancer]. Ther Umsch, 2006. 63(2): p. 143-50.*
 113. Shaeer, O. , Shaeer, K., *The Global Online Sexuality Survey (GOSS): the United States of America in 2011. Chapter I: erectile dysfunction among English-speakers. J Sex Med, 2012. 9(12): p. 3018-27.*
 114. Sidana, A., Hernandez, D. J., Feng, Z., Partin, A. W., Trock, B. J., Saha, S., Epstein, J. I., *Treatment decision-making for localized prostate cancer: what younger men choose and why. Prostate, 2012. 72(1): p. 58-64.*
 115. Siegenthaler W., Blum H., *Klinische Pathophysiologie. 9. Auflage ed2006, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.*

116. Silver, R. I., Wiley, E. L., Davis, D. L., Thigpen, A. E., Russell, D. W., McConnell, J. D., *Expression and regulation of steroid 5 alpha-reductase 2 in prostate disease*. J Urol, 1994. 152(2 Pt 1): p. 433-7.
117. Smith, D. S. , Catalona, W. J., *Interexaminer variability of digital rectal examination in detecting prostate cancer*. Urology, 1995. 45(1): p. 70-4.
118. Sobin LH Wittkind Ch, ed. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 6 ed. 2002, Wiley-Liss.
119. Soga, N., Arima, K., Sugimura, Y., *Undetectable level of prostate specific antigen (PSA) nadir predicts PSA biochemical failure in local prostate cancer with delayed-combined androgen blockade*. Jpn J Clin Oncol, 2008. 38(9): p. 617-22.
120. Stamey, T. A., *Making the most out of six systematic sextant biopsies*. Urology, 1995. 45(1): p. 2-12.
121. Stamey, T. A., Kabalin, J. N., Ferrari, M., Yang, N., *Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. IV. Anti-androgen treated patients*. J Urol, 1989. 141(5): p. 1088-90.
122. Steginga, S.K., Occhipinti, S., Gardiner, R.A., Yaxley, J. and Heathcote, P., *Making decisions about treatment for localized prostate cancer*. BJU International, 2002. 89(3): p. 5.
123. Steinberg, G. D., Carter, B. S., Beaty, T. H., Childs, B., Walsh, P. C., *Family history and the risk of prostate cancer*. Prostate, 1990. 17(4): p. 337-47.
124. Strum, S. B., Scholz, M. C., McDermed, J. E., *Intermittent androgen deprivation in prostate cancer patients: factors predictive of prolonged time off therapy*. Oncologist, 2000. 5(1): p. 45-52.
125. Strum S., McDermed J., Madsen L., *Intermittent androgen deprivation with finasteride given during the induction and maintenance periods results in prolonged time off IAD in patients with localized prostate cancer*. Proc Am Soc Clin Oncol, 1999.
126. Sun, L., Moul, J. W., Hotaling, J. M., Rampersaud, E., Dahm, P., Robertson, C., Fitzsimons, N., Albala, D., Polascik, T. J., *Prostate-specific antigen (PSA) and PSA velocity for prostate cancer detection in men aged <50 years*. BJU Int, 2007. 99(4): p. 753-7.
127. Thompson, I. M., *Latent carcinoma of the prostate*. Eur Urol, 2001. 39 Suppl 4: p. 41-2.

128. Thompson, I. M., Tangen, C. M., Goodman, P. J., Lucia, M. S., Klein, E. A., *Chemoprevention of prostate cancer*. J Urol, 2009. 182(2): p. 499-507; discussion 508.
129. Thompson, I., Thrasher, J. B., Aus, G., Burnett, A. L., Canby-Hagino, E. D., Cookson, M. S., D'Amico, A. V., Dmochowski, R. R., Eton, D. T., Forman, J. D., Goldenberg, S. L., Hernandez, J., Higano, C. S., Kraus, S. R., Moul, J. W., Tangen, C. M., *Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update*. J Urol, 2007. 177(6): p. 2106-31.
130. Turk, I., Deger, I. S., Winkelmann, B., Roigas, J., Schonberger, B., Loening, S. A., *[Laparoscopic radical prostatectomy. Experiences with 145 interventions]*. Urologe A, 2001. 40(3): p. 199-206.
131. Turner, S. L., Adams, K., Bull, C. A., Berry, M. P., *Sexual dysfunction after radical radiation therapy for prostate cancer: a prospective evaluation*. Urology, 1999. 54(1): p. 124-9.
132. Walsh, P. C., *Physiologic basis for hormonal therapy in carcinoma of the prostate*. Urol Clin North Am, 1975. 2(1): p. 125-40.
133. Walsh, P. C., *Nerve sparing radical prostatectomy for early stage prostate cancer*. Semin Oncol, 1988. 14(4): p. 351-8.
134. Walsh PC Donker PJ, *Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention*. J Urol, 1982. 128(3): p. 492-7.
135. Wang, M. C., Valenzuela, L. A., Murphy, G. P., Chu, T. M., *Purification of a human prostate specific antigen*. Invest Urol, 1979. 17(2): p. 159-63.
136. Watanabe, H., *Mass screening program for prostatic cancer in Japan*. Int J Clin Oncol, 2001. 6(2): p. 66-73.
137. Whitmore, W. F., Jr., *Natural history and staging of prostate cancer*. Urol Clin North Am, 1984. 11(2): p. 205-20.
138. Wiegel, T. , Hinkelbein, W., *Radiotherapy after radical prostatectomy in patients with prostate-specific antigen elevation*. Front Radiat Ther Oncol, 2002. 36: p. 35-42.
139. Wiegel, T., Schmidt, R., Krull, A., Schwarz, R., Sommer, K., Hubener, K. H., *Advantage of three-dimensional treatment planning for localized radiotherapy of early stage prostatic cancer*. Strahlenther Onkol, 1992. 168(12): p. 692-7.

140. Wolff, J. M., Bares, R., Jung, P. K., Buell, U., Jakse, G., *Prostate-specific antigen as a marker of bone metastasis in patients with prostate cancer*. Urol Int, 1996. 56(3): p. 169-73.
141. Wolff, J. M., Zimny, M., Borchers, H., Wildberger, J., Buell, U., Jakse, G., *Is prostate-specific antigen a reliable marker of bone metastasis in patients with newly diagnosed cancer of the prostate?* Eur Urol, 1998. 33(4): p. 376-81.
142. Yorozu, A., Toya, K., Ohashi, T., Ohsuga, K., Ito, R., Kasamatsu, T., Saito, S., Momma, T., *[Brachytherapy for prostate cancer]*. Gan To Kagaku Ryoho, 2006. 33(4): p. 424-7.
143. Young, H. H., *VIII. Conservative Perineal Prostatectomy: The Results of Two Years' Experience and Report of Seventy-Five Cases*. Ann Surg, 1905. 41(4): p. 549-57.
144. Zaridze, D. G., Boyle, P., Smans, M., *International trends in prostatic cancer*. Int J Cancer, 1984. 33(2): p. 223-30.
145. Zelefsky, M. J., Chan, H., Hunt, M., Yamada, Y., Shippy, A. M., Amols, H., *Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer*. J Urol, 2006. 176(4 Pt 1): p. 1415-9.
146. Zelefsky, M. J., Fuks, Z., Leibel, S. A., *Intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer*. Semin Radiat Oncol, 2002. 12(3): p. 229-37.

7. Publikationen - Danksagung

Die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten wurden 2009 auf dem 61. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. in Dresden als Poster publiziert:

Kamradt, Schmitt, Ligensa, Damm, Wullich, Stöckle

Wie wirksam ist die Dreifachhormonblockade (DHB) beim Prostatakarzinom (PCa)?

Ich danke meinem Doktorvater, Univ.-Professor Dr. Michael Stöckle, Direktor der Klinik für Urologie und Kinderurologie der Universitätskliniken des Saarlandes, für die Überlassung des interessanten Themas.

Weiterhin danke ich dem Betreuer meiner Arbeit, PD Dr. med. Jörn Kamradt, der diese Arbeit initiiert hat und der mich durch die Konzeption der verwendeten Fragebögen sowie bei der Fertigstellung der Arbeit in jeder Hinsicht unterstützt hat.

Ebenso gilt mein Dank dem Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe e.V., im speziellen den Herren Ralf-Rainer Damm und Christian Ligensa, ohne deren Hilfe und Bereitstellung der Patientendaten diese Studie nicht zu Stande gekommen wäre, sowie allen Teilnehmern der Studie.

Besonderer Dank gilt auch meinen Eltern, die mir meine Ausbildung ermöglicht und mich immer unterstützt haben.

8. Lebenslauf

- in der elektronischen Version entfernt -

9. Anhang Fragebögen A bis C

Fragebogen A

ERSTERFASSUNG ZUR DREIFACH-HORMONBLOCKADE

Fragebogen ID: «ID_Fragebogen_A»

Datum: |T|T|. |M|M|. |J|J|J|J|

Name: | | | | | | | | | |

Vorname: | | | | | | | | | |

Geburtsdatum: |T|T|. |M|M|. |J|J|J|J|

Patientencode: | | | | | | | |

(Feld bitte unausgefüllt lassen)

1.1 Bei Ihnen wurde ein Prostatakarzinom diagnostiziert.

Wann wurde der Prostatakrebs festgestellt: |T|T|. |M|M|. |J|J|J|J|

Bitte nennen Sie einen PSA-Wert, der zum Zeitpunkt der Diagnose bestimmt wurde bzw. aufgrund dessen die Prostatakarzinomdiagnostik veranlasst wurde.

Gesamt-/Total-PSA | | | | |, | | | | ng/ml vom |T|T|. |M|M|. |J|J|J|J|

1.2 Die Diagnose des Prostatakarzinoms wurde gestellt (bitte ankreuzen)

- ☐ durch eine Stanzbiopsie der Prostata.
- ☐ im Rahmen einer TUR-Prostata oder Prostataadenomektomie über einen Bauchschnitt aufgrund einer gutartigen Prostatavergrößerung.
- ☐ als Metastase/n. (Lokalisation/en: | | | | |)
- ☐ ohne eine histologische / feingewebliche Sicherung (z.B. Stanzbiopsie).

1.3 Das klinische Stadium zum Zeitpunkt der Diagnose:

Bitte nicht das pathologische Stadium (pT,pN,pM) eintragen! Stadien Tx, Nx, Mx entsprechen n.b.!

T Stadium:			N Stadium:	M Stadium:
<input type="checkbox"/> cT1a	<input type="checkbox"/> cT1b	<input type="checkbox"/> cT1c	<input type="checkbox"/> cN0	<input type="checkbox"/> M0
<input type="checkbox"/> cT2a	<input type="checkbox"/> cT2b	<input type="checkbox"/> cT2c	<input type="checkbox"/> cN1	<input type="checkbox"/> M1
<input type="checkbox"/> cT3a	<input type="checkbox"/> cT3b	<input type="checkbox"/> cT3c	<input type="checkbox"/> n.b.	<input type="checkbox"/> n.b.
<input type="checkbox"/> cT4	<input type="checkbox"/> nicht bekannt (n.b.)		TNM-Klassifikation: J J J J	

1.4 Die histologischen Befunde:

Gleason Score: | | | + | | | = | | | (z.B. 3+3=6) Grading (I-IV): | | |

Bei histologischem Befund aus Prostatabiopsien, bitte die folgenden Zusatzinformationen soweit vorhanden eintragen. Tragen Sie hier nur den Erstbefund ein. Sollten Sie eine Zweitmeinung eingeholt haben, wird diese später abgefragt. Wurde bei Ihnen keine Stanzbiopsie durchgeführt, fahren Sie bitte mit **1.5** fort.

Anzahl der Stanzbiopsien: | | | | Anzahl der Stansen mit Tumornachweis: | | | |

Anteil Gleason 4 und 5: | | | | % Anzahl der Stansen mit Tumoranteil <50% | | | |

Wurde im histologischen Befund das Tumolvolumen oder der Tumorgehalt angegeben?

☐ nein ☐ ja, Befund: | | | | |

wie viele Stansen hatten einen Tumoranteil >50% | | | |

Haben Sie eine histologische Zweitmeinung eingeholt?

☐ nein ☐ ja falls ja, bitte geben Sie die erhobenen Befunde an:

Gleason Score: | | | + | | | = | | | Anteil Gleason 4 und 5: | | | | %

Grading: | | | | Tumolvolumen/-anteil: | | | | |

1.5 Ausgangswert des Testosterons:

Haben Sie vor Beginn irgendeiner Hormonblockade den Testosteronwert bestimmen lassen?

☐ nein ☐ ja, der Wert betrug: | | | | |, | | | | ng/ml (andere Einheit | | | | / | | | |)

1.6 Weitere Diagnostik: (Mehrfachnennungen möglich)

Untersuchungstechnik:

- ☐ Knochenszintigraphie
- ☐ Computertomographie
- ☐ Kernspintomographie
- ☐ Positronenemissionstomographie
- ☐

Untersuchungsbefund:

- ☐ unauffällig ☐ Knochenmetastasen
- ☐ unauffällig ☐ Metastasenverdacht
- ☐ unauffällig ☐ Metastasenverdacht
- ☐ unauffällig ☐ Metastasenverdacht
- ☐ unauffällig ☐ Metastasenverdacht

1.7 Allgemeinzustand zum Zeitpunkt der Diagnose des Prostatakarzinoms:

Welche Beschreibung charakterisiert am besten ihren Allgemeinzustand zum Zeitpunkt der Diagnose des Prostatakarzinoms? (nur eine Nennung möglich)

- ☐ Körperlich voll belastbar, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung
- ☐ Normale Leistungsfähigkeit, Krankheiten vorhanden aber nur minimale Symptome
- ☐ Gering eingeschränkte Leistungsfähigkeit, geringe Symptome durch Krankheiten
- ☐ Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, Selbstversorgung möglich
- ☐ Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, gelegentlich wird fremde Hilfe benötigt
- ☐ Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, krankenflegerische und häufige ärztliche Betreuung notwendig
- ☐ Bettlägerig, spezielle Hilfe wird benötigt
- ☐ Schwere Grunderkrankung, Notwendigkeit der Krankenhauspflege

1.8 Erektionsfähigkeit bis zum Zeitpunkt der Diagnose des Prostatakarzinoms:

Kreuzen Sie zu den fünf folgenden Fragen jeweils eine am besten passende Antwort an.

Wie hatten Sie Ihre <u>Zuversicht</u> eingeschätzt, eine Erektion (Penissteife) zu bekommen und zu halten?		sehr niedrig	niedrig	mittelmäßig	hoch	sehr hoch
Wenn Sie bei sexueller Stimulation Erektionen hatten, wie oft waren Ihre Erektionen hart genug für eine Penetration (in die Scheide einzudringen)?	keine sexuelle Aktivität	fast nie oder nie	selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)	manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)	meistens (viel mehr als die Hälfte der Zeit)	fast immer oder immer
<u>Wie oft</u> waren Sie beim Geschlechtsverkehr in der Lage, Ihre Erektion aufrecht zu erhalten, nachdem Sie Ihre Partnerin penetriert hatten (in sie eingedrungen waren)?	ich hatte keinen Geschlechtsverkehr versucht	fast nie oder nie	selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)	manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)	meistens (viel mehr als die Hälfte der Zeit)	fast immer oder immer
Wie <u>schwierig</u> war es beim Geschlechtsverkehr, Ihre Erektion bis zur Vollendung des Geschlechtsverkehrs aufrecht zu erhalten?	ich hatte keinen Geschlechtsverkehr versucht	äußerst schwierig	sehr schwierig	schwierig	ein bisschen schwierig	nicht schwierig
Wenn Sie versuchten, Geschlechtsverkehr zu haben, wie oft war er befriedigend für <u>Sie</u> ?	ich hatte keinen Geschlechtsverkehr versucht	fast nie oder nie	selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)	manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)	meistens (viel mehr als die Hälfte der Zeit)	fast immer oder immer

1.9 Behandlungen des Prostatakarzinoms VOR der Dreifach-Hormonblockade (DHB)

☐ Keine (bitte fahren sie direkt bei **1.10** fort)

☐ Nicht-operative Verfahren (z.B. Hormonblockade, Bestrahlung, Brachytherapie)

Therapiebeginn: Behandlungsart (welche Medikamente): Therapieende:

T T . M M . J J		T T . M M . J J
T T . M M . J J		T T . M M . J J
T T . M M . J J		T T . M M . J J
T T . M M . J J		T T . M M . J J
T T . M M . J J		T T . M M . J J
T T . M M . J J		T T . M M . J J

☐ Operative Verfahren (RRP: Totalentfernung der Prostata oder Prostatektomie)

Datum: Behandlungsart:

T T . M M . J J	<input type="checkbox"/> TUR-P	<input type="checkbox"/> RRP	<input type="checkbox"/> Hodenausschälung
T T . M M . J J	<input type="checkbox"/> TUR-P	<input type="checkbox"/> RRP	<input type="checkbox"/> Hodenausschälung
T T . M M . J J			
T T . M M . J J			

Histologischer Befund des OP-Präparates: TNM-Klassifikation: J J J J (falls vorhanden)

pT pN M R Gleason Score + = Grading:

1.10 Der Weg zur DHB

Wie sind Sie auf die Therapie der Dreifach-Hormonblockade aufmerksam geworden?
(Mehrfachnennungen möglich)

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Hausarzt/ärztin | <input type="checkbox"/> Bücher, Zeitschriften, Fernsehen |
| <input type="checkbox"/> Urologe/in | <input type="checkbox"/> Selbsthilfegruppen |
| <input type="checkbox"/> Freunde, Bekannte | <input type="checkbox"/> Internet |

1.11 Behandlungszustand des Prostatakarzinoms bei Beginn der DHB

- ☐ DHB stellt die erste Therapie des Prostatakarzinoms dar (keine Vorbehandlungen).
- ☐ Wechsel von der unter 1.9 genannten Therapie auf die DHB
- ☐ Nach der unter 1.9 genannten Therapie/n ist ein erneutes Tumorwachstum nachgewiesen durch:
- ☐ nur PSA-Anstieg (biochemisches Rezidiv) ☐ Lokalrezidiv, histologisch gesichert
- ☐ Metastase/n (Lokalisation/en:)

Fragebogen B

VERLAUFSBEOBACHTUNG WÄHREND UND NACH EINER DREIFACH-HORMONBLOCKADE

Fragebogen ID: «ID_Fragebogen_B»

Datum: TT.MM.JJJJ

Name:

Vorname:

Geburtsdatum: TT.MM.JJJJ

Patientencode:

(Feld bitte unausgefüllt lassen)



Sie haben die dreifache Hormonblockade (DHB) zur Therapie eines Prostatakarzinoms durchgeführt.

1.1 Wann haben Sie mit der Therapie begonnen?

Datum des Therapiebeginns: |T|T|. |M|M|. |J|J|J|J|

Haben Sie während der DHB begleitende Therapien des Prostatakarzinoms durchgeführt?
(Mehrfachantworten möglich)

- ☐ Nein, es wurden keine weiteren Präparate eingenommen.
- ☐ Mistelpräparate.
- ☐ Bisphosphonate (z.B. Zometa®, Bondronat®).
- ☐ Nahrungsergänzung, Vitaminpräparate.
- ☐ Andere: |

1.2 Nebenwirkungen der DHB

Bitte schätzen Sie die Nebenwirkungen, die Sie unter der DHB hatten ein.

Nebenwirkung:	Ausprägungsgrad			
	Keine/n	Selten	Gelegentlich	Häufig
Hitzewallungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ödeme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Muskelschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gelenk-/Knochenschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Depressive Verstimmung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Probleme beim Wasserlassen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aktivitätsverlust	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Blutarmut	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Libidoverlust (Verlust der sexuellen Begierde)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Impotenz (Verlust der Gliedsteife)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Durchfall	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Andere:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Andere:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Erhöhung der Leberwerte	ja <input type="checkbox"/>		nein <input type="checkbox"/>	

1.3 Beendigung der DHB

Ende der DHB entspricht dem Ende der Wirksamkeit der letzten Depotspritze mit gleichzeitigem Absetzen von Flutamid (z.B. Fugerel®) oder Bicalutamid (z.B. Casodex®).

- ☐ Ich habe die DHB regulär beendet am |T|T|. |M|M|. |J|J|J|J|
- ☐ Ich habe die DHB vorzeitig abgebrochen am |T|T|. |M|M|. |J|J|J|J|
- auf Grund ☐ der oben genannten Nebenwirkungen.
- ☐ eines fortschreitenden Tumorwachstums / PSA Anstieg unter DHB.
- ☐ Andere: _____.

1.4 Medikation der DHB:

Bitte geben Sie nachfolgend Ihre verwendeten Medikamente der DHB an. (Wurde die Medikation während der DHB gewechselt, geben Sie dies bitte unter „andere“ an)

- ☐ LH-RH Analoga (z.B. Zoladex[®], Trenantone[®]), 750mg Flutamid (z.B. Fugerel[®]) / Tag und 5mg Finasterid (Proscar[®]) / Tag
- ☐ LH-RH Analoga (z.B. Zoladex[®], Trenantone[®]), 750mg Flutamid (z.B. Fugerel[®]) / Tag und 0,5mg Dutasterid (z.B. Avodart[®]) / Tag
- ☐ LH-RH Analoga (z.B. Zoladex[®], Trenantone[®]), 150mg Bicalutamid (z.B. Casodex[®]) / Tag und 5mg Finasterid (Proscar[®]) / Tag
- ☐ LH-RH Analoga (z.B. Zoladex[®], Trenantone[®]), 150mg Bicalutamid (z.B. Casodex[®]) / Tag und 0,5mg Dutasterid (z.B. Avodart[®]) / Tag
- ☐ Andere als die o. g. Medikamentenkombinationen (bitte auch Dosierung nennen):
- _____
- _____

Haben Sie im Anschluss an die DHB eine sog. Erhaltungstherapie mit einem 5alpha-Reduktase-Hemmer (z.B. Proscar® oder Avodart®) durchgeführt? (Wechsel der Medikation bitte unter „andere“ vermerken)

- ☐ Nein. (Bitte fahren Sie bei **1.5** fort)
- ☐ Ja, begonnen im Anschluss an die DHB am mit
- ☐ 5mg Finasterid / Tag ☐ 0,5mg Dutasterid / Tag ☐ andere
- (z.B. Proscar®) (z.B. Avodart®)

Haben Sie die Erhaltungstherapie beendet?

- ☐ Nein.
- ☐ Ja, am

1.5 Laborparameter

Bitte tragen Sie alle seit der Erstdiagnose des Prostatakarzinoms bei Ihnen bestimmten und in der Tabelle abgefragten Laborwerte ein. Falls der vorgegebene Platz nicht ausreichend ist, benutzen Sie bitte ein zusätzliches weißes Blatt.

Sind die Laborwerte bei Ihnen in einer anderen Einheit angegeben, dann fügen Sie bitte diese in der entsprechenden Zeile der Tabelle ein.

[illegible]

Fragebogen C

VERLAUFSBEOBACHTUNG NACH EINER DREIFACH-HORMONBLOCKADE

Fragebogen ID: «ID_Fragebogen_C»

Datum: |T|T|. |M|M|. |J|J|J|J|

Name: |

Vorname: |

Geburtsdatum: |T|T|. |M|M|. |J|J|J|J|

Patientencode: | | | | | | | |

(Feld bitte unausgefüllt lassen)



Sie haben die Dreifach-Hormonblockade (DHB) zur Therapie eines Prostatakarzinoms abgeschlossen. Mit diesem Fragebogen möchten wir Informationen über Ihren weiteren Krankheitsverlauf erhalten.

1.1 Therapien nach der DHB:

Haben Sie nach Abschluss der DHB weitere Behandlungen gegen das Prostatakarzinom erhalten?

☐ Nein.

☐ Ja, die folgende/n Behandlung/en wurde/n durchgeführt: (Mehrfachnennungen möglich)

Behandlung/en:

Datum:

☐ Erneute DHB, wenn ja mit welchen Medikamenten:

von

| M | M | . | J | J |

bis

| M | M | . | J | J |

☐ Chemotherapie wenn ja, welche: |

von

| M | M | . | J | J |

bis

| M | M | . | J | J |

☐ Bestrahlung (von außen)

| M | M | . | J | J |

☐ Brachytherapie (Einbringen radioaktiver Seeds)

| M | M | . | J | J |

☐ Operation wenn ja, welche: |

| M | M | . | J | J |

Wurde bei der Operation ein histologischer Befund erhoben?

☐ Nein. ☐ Ja, pT | | pN | | R | | Gleason Score | | + | | = | |

TNM-Klassifikation: | J | J | J | J |

☐ Andere: |

von

| M | M | . | J | J |

bis

| M | M | . | J | J |



1.2 Erektionsfähigkeit nach DHB

Bitte kreuzen Sie zu den fünf folgenden Fragen jeweils eine am besten passende Antwort an, die Ihre Erektionsfähigkeit nach Abschluss der DHB in den letzten 1-2 Monaten beschreibt.

Wie würden Sie Ihre <u>Zuversicht</u> einschätzen, eine Erektion (Penissteife) zu bekommen und zu halten?		sehr niedrig	niedrig	mittelmäßig	hoch	sehr hoch
Wenn Sie bei sexueller Stimulation Erektionen hatten, wie oft waren Ihre Erektionen hart genug für eine Penetration (in die Scheide einzudringen)?	keine sexuelle Aktivität	fast nie oder nie	selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)	manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)	meistens (viel mehr als die Hälfte der Zeit)	fast immer oder immer
<u>Wie oft</u> waren Sie beim Geschlechtsverkehr in der Lage, Ihre Erektion aufrecht zu erhalten, nachdem Sie Ihre Partnerin penetriert hatten (in sie eingedrungen waren)?	ich habe keinen Geschlechtsverkehr versucht	fast nie oder nie	selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)	manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)	meistens (viel mehr als die Hälfte der Zeit)	fast immer oder immer
<u>Wie schwierig</u> war es beim Geschlechtsverkehr, Ihre Erektion bis zur Vollendung des Geschlechtsverkehrs aufrecht zu erhalten?	ich habe keinen Geschlechtsverkehr versucht	äußerst schwierig	sehr schwierig	schwierig	ein bisschen schwierig	nicht schwierig
Wenn Sie versuchten, Geschlechtsverkehr zu haben, wie oft war er befriedigend für <u>Sie</u> ?	ich habe keinen Geschlechtsverkehr versucht	fast nie oder nie	selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)	manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)	meistens (viel mehr als die Hälfte der Zeit)	fast immer oder immer

1.3 Tumorprogress

Sind seit der Beendigung der DHB Befunde erhoben worden, die durch ein fortschreitendes Prostatakarzinomwachstum verursacht sind (alleinige Laborwertveränderungen sind unter 1.4 erfasst)?

☐ Bis dato keine klinischen Zeichen eines weiteren Prostatakarzinomwachstums.

☐ Es wurde/n der/die Befund/e erhoben: (Mehrfachnennungen möglich)

Befund/e:

Datum:

- | | | |
|---|----------------------|----------------------|
| <input type="checkbox"/> Knochenmetastasen wenn ja, wo: | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> Lymphknotenmetastasen wenn ja, wo: | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> Andere Metastasen wenn ja, wo: | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> Blasenentleerungsstörungen, Harnverhaltung | | <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> Nierenstauung durch Harnleitereinengung | | <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> Andere: | <input type="text"/> | <input type="text"/> |



1.4 Laborparameter

Bitte tragen Sie alle seit dem letzten Ausfüllen eines Fragebogen B oder C bei Ihnen bestimmten und in der Tabelle abgefragten Laborwerte ein. Falls der vorgegebene Platz nicht ausreichend ist, benutzen Sie bitte ein zusätzliches weißes Blatt.

Sind die Laborwerte bei Ihnen in einer anderen Einheit angegeben, dann fügen Sie bitte diese in der entsprechenden Zeile der Tabelle ein.

[illegible]